FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THESE

N°_____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

FRANCISQUE GERBAY

Né à Roanne (Loire), le 4 Décembre 1884

Chef de Laboratoire de Saint-Lazare

LA

Réaction de Bordet-Wassermann

ET LA

PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE LA SYPHILIS

AU COURS DE LA PERIODE PRIMAIRE

Président : M. JEANSELME, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1924

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
ROUVIÈRE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
WELTER	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
CAMUS	Physiologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.	
RETTERER	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.
LEREBOULLET. .	Clinique médicale infantile.
LÉRI.	Clinique médicale.
LŒPER.	Clinique médicale.

MM	
OMBRÉDANNE. .	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.
TERRIEN. . . .	Clinique ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N.	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA SŒUR ET A MES FRÈRES

A MA FIANCÉE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur JEANSELME

A M. le Docteur LÈVY-BING

Médecin de Saint-Lazare

En témoignage d'affection et de profonde reconnaissance.

A M. le Docteur GOUGEROT

Professeur agrégé, Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur LACAPÈRE

Médecin de Saint-Lazare

A M. le Docteur DEBRÉ

Professeur agrégé, Médecin des Hôpitaux

A M. le Docteur METZGER

Professeur agrégé, Accoucheur des Hôpitaux

A MES AMIS LES DOCTEURS FISHER ET BALLERIN

Avant-propos

Nos recherches personnelles sur la réaction de Bordet-Wassermann au cours de la syphilis primaire constituent la base de cette étude.

Ces recherches ont été commencées pendant la guerre, alors que nous cumulions, dans un centre de vénéréologie d'armée, dirigé par M. le Dr Lévy-Bing, les fonctions de médecin assistant du service des malades syphilitiques et celles de chef de laboratoire. Les résultats qu'elles nous ont donnés et les conclusions qu'elles nous avaient paru comporter ont été publiées dans les *Annales des Maladies vénériennes* (nos 3 et 8, 1918), dans des articles écrits en collaboration avec MM. Lévy-Bing et Haag.

Le concours de M. Haag, professeur de mécanique rationnelle à la Faculté de Clermont, qui a bien voulu nous construire nos courbes, nous a été de la plus grande utilité.

Mais ces travaux n'ont pu être entrepris et poursuivis que grâce aux moyens matériels que M. le Dr Lévy-Bing à mis a notre disposition, grâce aux encouragements et aux conseils précieux qu'Il nous a prodigués. Nous lui en exprimons ici toute notre reconnaissance.

Après la guerre nous avons eu l'occasion de contrôler

les résultats de nos recherches et nous avons pu confirmer les faits que nous avions constatés.

Par contre, l'interprétation que nous avions donnée de ces faits, à une époque où toute source de documentation nous faisait défaut, nous paraît aujourd'hui à la fois étroite, et, à certains égards, trop absolue.

Une étude des différentes données de la Clinique et de l'expérimentation nous a paru nécessaire pour dégager la véritable signification des résultats que nous avons obtenus.

Introduction

Le discrédit dans lequel la réaction de Bordet-Wassermann est encore tenue auprès de certains médecins tient en partie, à notre avis, à ce que ses résultats sont considérés trop souvent en eux-mêmes, isolément, et non par rapport aux données de la Clinique et de l'expérimentation.

Inversement certains points de la pathologie générale de la syphilis sont encore fort obscurs. Pour essayer de les élucider, il est nécessaire d'utiliser toutes les sources d'information que nous avons à notre disposition, et en particulier les résultats d'une réaction aussi importante que la réaction de Bordet-Wassermann.

C'est cette confrontation des résultats de la réaction avec les faits acquis de la pathologie générale de la syphilis que nous avons tentée ici, mais en nous cantonnant dans l'étude de la période primaire.

Notre sujet était très vaste. Aussi avons-nous été dans la nécessité de résumer très brièvement certains chapîtres. Nous avons eu recours, d'une part, à de très nombreux travaux. A certains, comme ceux de MM. Thibierge, Gougerot, Marcel Pinard, Nicolau, nous nous sommes permis de faire de très larges emprunts.

Nous avons, d'autre part, utilisé nos travaux personnels, et les données de l'expérience que nous avons pu acquérir dans la pratique de la réaction de Bordet-Wassermann (26.000 réactions depuis 1914).

Nous avons divisé cette étude en deux grands chapîtres :

1° *Les Notions actuelles sur la Pathologie générale de la syphilis à la période primaire d'après les résultats de l'observation clinique et de l'expérimentation.*

2° *La réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis à la période primaire.*

A la fin de ce dernier chapitre, et dans nos *Conclusions*, nous avons donné une interprétation personnelle des résultats de cette confrontation.

LES NOTIONS ACTUELLES SUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE LA SYPHILIS A LA PÉRIODE PRIMAIRE D'APRÈS LES RÉSULTATS DE L'OBSERVATION CLINIQUE ET DE L'EXPERIMENTATION

Pour Ricord, à qui l'on doit la division classique de l'évolution de la syphilis en trois périodes, primaire, secondaire et tertiaire, la période première était constituée par le chancre et s'étendait jusqu'au début des manifestation secondaires.

Mais, comme la plupart des syphiligraphes d'aujourd'hui, *nous entendons par période primaire la période qui s'étend depuis la contamination jusqu'a l'apparition des accidents secondaires.*

La période primaire est ainsi divisée elle-même, *cliniquement*, en deux étapes successives :

La 1re, qui est comprise entre la contamination et l'apparition du chancre, et qui a reçu le nom de *première incubation ;*

La 2e, qui est comprise entre l'apparition du chancre

et le début des accidents secondaires, et qui constitue la *seconde incubation*.

Malgré son caractère artificiel reconnu, cette division en deux incubations successives, demeurée classique, est toujours, en raison sans doute de sa simplicité et de sa commodité, universellement adoptée.

Nous l'adopterons nous aussi dans cette étude, mais pour montrer qu'elle est une des principales causes des graves erreurs commises dans l'interprétation des observations cliniques et des résultats sérologiques.

PREMIÈRE INCUBATION

Avant d'étudier les phénomènes qui précèdent l'apparition du chancre, nous nous étendrons longuement sur la *durée de la première incubation* et les syphilis sans chancre, questions qui à notre avis présentent une importance capitale, pour la compréhension de la pathogénie de la syphilis en général.

Durée de l'incubation du Chancre

Qu'elle est la durée moyenne de l'incubation du chancre ?

Quelle est sa durée minima ?

Quelle est sa durée maxima ?

Pour répondre à ces questions nous avons des renseignements puisés à trois sources différentes :

Les inoculations expérimentales chez les singes ; les inoculations expérimentales chez l'homme ; les observatons cliniques.

Nous résumerons et analyserons les renseignements puisés à chacune de ces trois sources. Nous utiliserons pour cela les travaux de M. Marcel Pinard, de M. Clément Simon, l'excellente revue générale de M. le Dr Thibierge, et enfin l'étude que nous avons faite en collaboration avec M. le Dr Lévy-Bing et M. Haag.

DURÉE DE L'INCUBATION DU CHANCRE D'APRÈS LES RÉSULTATS DES INOCULATIONS EXPÉRIMENTALES CHEZ LES SINGES

M. le Dr Thibierge, qui a emprunté lui-même ses éléments d'information à MM. Levaditi et Roché, résume ainsi la question :

« Chez le chimpanzé, la durée de la période d'incubation varie, d'après Roux et Metchnikoff, de vingt-deux à trente-cinq jours, mais peut aller, dans des cas exceptionnels, de quinze à quarante-neuf jours.

« Chez l'orang-outang, elle est de vingt-quatre jours en moyenne.

« Chez l'hamadryas, Metchnikoff et Roux (1 cas) ont observé une durée d'incubation de trente-cinq jours ; Finger et Landsteiner relèvent une durée maxima de quarante-deux jours, avec une moyenne de vingt-trois jours.

« Chez les cynocéphales et les macaques en général, ces derniers auteurs ont trouvé un minimum de dix jours, un maximum de quarente-deux jours, une moyenne de vingt-deux jours.

« Les macaques ont donné, dans un cas de Metchnikoff et Roux, vingt-trois jours, dans cinq cas de Theiser, vingt à trente-cinq jours. Landsteiner et Finger (inoculations de virus syphilitique humain), ont trouvé un minimum

de douze jours, un maximum de quarante-et-un et une moyenne de vingt-deux ».

M. le Dr Thibierge, ajoute que dans les recherches qu'il a poursuivies avec M. le Dr Ravaut sur des macaques, ils ont observé des périodes d'incubation variant de vingt à trente-cinq jours avec une moyenne de vingt-trois jours.

En résumé chez les singes la durée de la période d'incubation varie dans d'assez larges limites.

Mais, ainsi que l'observe M. le Dr Thibierge, on ne peut en matière de transmission de syphilis, conclure sans hésitation de l'animal à l'homme.

DURÉE DE L'INCUBATION DU CHANCRE D'APRÈS LES RÉSULTATS DES INOCULATIONS EXPÉRIMENTALES CHEZ L'HOMME.

Les cas d'inoculations uniques de la syphilis à l'homme ont été rassemblés par Rollet, qui en a dressé un tableau bien connu :

Les durées d'inoculation des chancres, d'après les cas d'inoculations expérimentales à l'homme ont été respectivement de 39, 17, 24, 27, 15, 19, 24, 18, 35, 15, à 42, 25, 34, 28, 35, 27, 30, 28, 17, 25, 16, 25, 28, 30, 21, 29, 28, 35, 28, 10 jours.

La durée maxima a été de trente-et-un à quarante-deux jours ; la durée minima de dix jours.

La durée moyenne de vingt-cinq à vingt-six jours.

A priori, il semblerait que ces expériences pratiquées dans des conditions analogues à celles qui sont observées dans les laboratoires, dussent fixer facilement les durées moyenne, minima et maxima de l'incubation du chancre.

Malheureusement il n'en est rien :

En effet, si ces inoculations ont été trop nombreuses en raison de leur caractère véritablement criminel, elles ont par contre été trop rares (27 cas seulement) pour que l'on puisse en tirer des conclusions fermes.

En outre elles ne sont pas comparables entre elles : chaque expérimentateur a usé d'une technique particulière; a inoculé des quantités de virus que nous ne connaissons pas et d'une richesse en tréponèmes que nous ignorons également.

Enfin comme nous le verrons plus loin, les conditions de l'expérimentation sont très différentes des conditions de la clinique.

DURÉE DE L'INCUBATION DE CHANCRE D'APRÈS LES OBSERVATIONS CLINIQUES

La clinique en dernier ressort est seule capable de trancher cette question exclusivement clinique de l'incubation du chancre, mais en pratique elle se heurte à de grosses difficultés.

En effet pour qu'une statistique destinée à établir la durée d'incubation du chancre puisse être prise en considération, il est nécessaire que son auteur ait observé rigoureusement les règles suivantes :

1°) *L'observation ne doit porter que sur des cas de chancres syphilitiques dont le diagnostic est certain.*

2°) *Les dates de contamination et de début du chancre doivent être déterminées avec certitude et précision.*

3°) *La statistique doit comporter un nombre de cas important.*

Ces règles comportent les corollaires suivants :

1°) *Il faut éliminer délibérément les cas chez lesquels le diagnostic est discutable, ou lorsque les dates sont incertaines, même si ces cas paraissent cadrer avec l'ensemble des autres.*

2°) *Il faut conserver et non pas éliminer a priori, certains cas qui ne paraissent pas cadrer avec l'ensemble des autres, si le diagnostic est formel et les dates exactes et précises.*

Ces règles ont-elles été observées dans les très nombreuses statistiques que nous possédons ? Où en est actuellement l'état de la question ?

M. le docteur Thibierge a rassemblé les divers travaux qui nous intéressent et nous ne pouvons mieux faire que lui emprunter les éléments essentiels de son article si documenté.

Nous exposerons ensuite les résultats de l'étude que nous avons faite en collaboration avec MM. Lévy-Bing et Haag.

« Fournier donne pour la durée en jours de la période d'incubation, dans 48 cas, les chiffres suivants, dont quelques-uns mêmes, ainsi qu'il le note lui-même, sont approximatifs : 28, 21, 39, 28, 21, 21, 40, 29, 23, 25, 21, 34, 28, 30, 30, 30, 27, 35, 42, 45, 21, 42, 45, 21, 42, 42, 30, 42, 35, 48, 21, 33, 40, 25, 28, 34, 28, 30, 35, 17, 36, 37, 21, 30, 70, 25, 28, 30, soit un maximum de 70 jours, un minimum de 17, une moyenne de 31 jours ; cependant comme cette statistique comprend quelques faits de longue incubation, relevés précisément en raison de leur

caractère un peu exceptionnel. Fournier pense qu'il doit admettre comme moyenne vraie 26 jours. Plus tard il s'est arrêté au chiffre de 25 jours.

« Sigmund sur 818 malades, tant de ville que d'hôpital, a trouvé les chiffres suivants :

Epoque en jours	Indurations	Ulcère	Proportion
9 à 14	41	»	5 %
15 à 21	217	34	30 %
22 à 28	207	87	37 %
29 à 35	50	92	18 %
36 à 42	19	51	9 %
43 à 50	3	7	1 %

« Pour 27 cas de syphilis professionnelle, observés chez des accoucheurs, des sages-femmes, des infirmiers, dans lesquels les dates ont pu être relevées de façon précise, il donne pour l'apparition des lésions les dates suivantes :

	Indurations	Ulcère	Proportion
13e jour	3	1	4
17e jour	11	8	19
20e jour	»	3	3
21e jour	»	1	1

« Les recherches de Mauriac portent sur 91 cas, observés avec un soin scrupuleux et dont il donne le détail ; 2 chancres sont apparus 8 à 10 jours après un coït précédé d'une longue continence, 6 au bout de 10 à 20 jours, 11 au bout de 20 à 30 jours, 22 de 30 à 40 jours, 24 de 40 à 50 jours, 8 de 50 à 60 jours, 19 au-delà de 60 jours.

Ces divers cas donnent pour durée moyenne de la période d'incubation 34 à 35 jours ».

« Quelques faits précis ont été publiés, avec observation à l'appui, par M' Donnell qui donne pour 5 cas les durées suivantes d'incubation : 26, 27, 31, 40, 35 jours, par M' Cormac qui donne pour un cas de 45 à 60 jours, et pour un autre 27 jours ; mais la plupart des cas ont trait à de très longues incubations et ont été publiés en raison de l'anomalie de cette longueur ; c'est ainsi, et à titre d'exception, que Nivet rapporte une incubation de 45 jours et que, également à titre d'exception, Puech rapporte 2 cas où la période d'incubation dura respectivement 91 et 97 jours ».

RECHERCHES PERSONNELLES EN COLLABORATION AVEC MM. LÉVY-BING ET HAAG SUR LA DURÉE

Nous avons eu l'occasion d'observer pendant la guerre, du 1er avril 1916 au 1er janvier 1919, 1500 cas de chancres syphilitiques (*Ann. des Mal. Vénér.*, juin 1919). Mais pour éviter d'introduire dans nos calculs aucune cause étrangère, nous n'avons considéré que les cas dont le diagnostic avait été contrôlé par l'examen ultra-microscopique et qui présentaient une certitude absolue au point de vue des dates de contamination et d'apparition du chancre ou du premier chancre. C'est pourquoi nous nous sommes bornés à prendre comme base de notre travail, 120 cas seulement parmi les 1500 que nous possédions.

Pour la majorité d'entre eux, la durée d'incubation était connue à un jour près. Pour les autres, on possédait

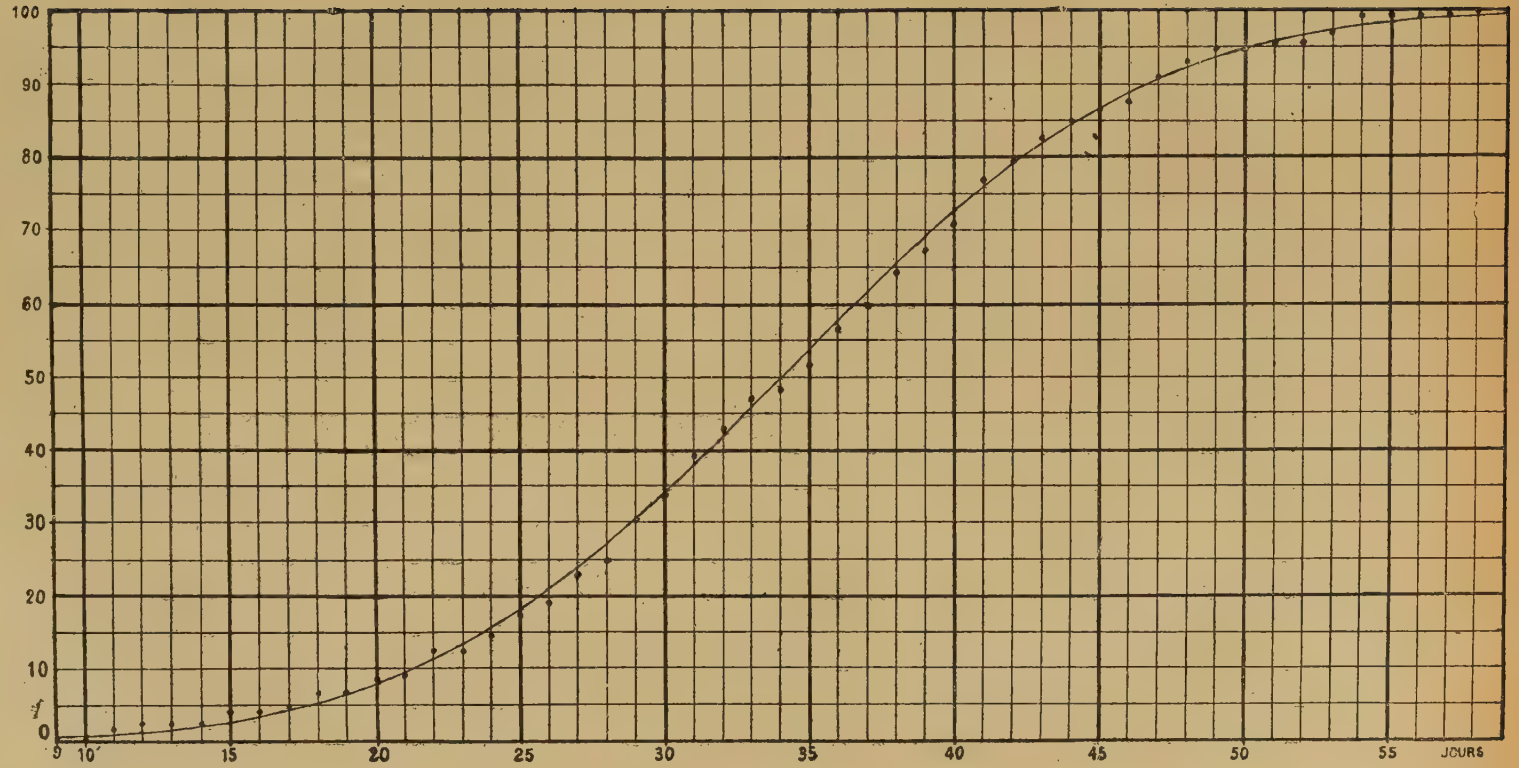


FIGURE 1

seulement deux limites entre lesquelles étaient certainement comprise cette durée. Nous avons, dans ce cas, pris comme durée d'incubation la moyenne arithmétique entre ces deux limites. Mais, comme il est logique d'attribuer à chaque cas une importance d'autant moindre que sa durée d'incubation est plus imprécise, nous avons fait la convention générale suivante :

Nous avons affecté du poids 1 tous les cas pour lesquels la différence entre les deux limites ci-dessus est de 5 jours au plus, du poids 0,9 ceux pour lesquels elle est comprise entre 5 et 10 jours, du poids 0,8 ceux pour lesquels elle est comprise entre 10 et 15 jours et enfin du poids 0,7 ceux pour lesquels elle dépasse 15 jours.

En outre, nous avons cru devoir écarter et nous le regrettons aujourd'hui, quatre cas dont la durée d'incubation nous avait paru anormalement longue (63, 64, 74 et 100 jours).

Cela nous a ramené nos 120 cas à 110 seulement.

Ce travail préliminaire étant fait, nous avons calculé les pourcentages des cas dont la durée d'incubation était inférieure ou égale successivement à toutes les durées figurant dans notre statistique.

Par exemple, pour avoir le pourcentage des durées ne dépassant pas 25 jours, nous avons additionné, en tenant compte des poids, bien entendu, tous les cas dont la durée était au plus égale à 25 jours. Nous avons trouvé 18,9. En divisant par le nombre total des cas, c'est-à-dire par 110, nous avons obtenu le pourcentage cherché, soit 0,172 ou 17,2 %.

Nous avons répété ce calcul pour toutes nos durées d'incubation, qui s'échelonnaient de 9 à 58 jours.

Puis nous avons construit des points en portant en abscisses les durées successives et en ordonnées les pourcentages trouvés. Cela nous a donné 50 points, qui sont reproduits sur la planche ci-contre. Nous avons enfin tracé une courbe régulière passant au milieu et le plus près possible de ces points, courbe qui ainsi que l'a remarqué M. Haag rappelle la courbe de probabilité de la loi de Gauss.

Nous avons, en outre, dressé le tableau ci-dessous, qui donne dans la colonne de droite le pourcentage P des durées d'incubation ne dépassant pas le nombre de jours inscrits, dans la colonne de gauche, en face le nombre P.

Tableau de pourcentage des durées d'incubation

x	P	x	P	x	P	x	P
10	1	23	13	36	58	49	94
11	1	24	16	37	62	50	95
12	1	25	18	38	66	51	96
13	2	26	21	39	69	52	97
14	2	27	24	40	73	53	97
15	3	28	27	41	76	54	98
16	3	29	31	42	79	55	98
17	4	30	34	43	82	56	99
18	5	31	38	44	84	57	99
19	7	32	42	45	87	58	99
20	8	33	46	46	89	59	99
21	10	34	50	47	91	60	100
22	11	35	54	48	92		

Par exemple, en face x = 38, nous lisons P = 66 ; cela veut dire que, sur un très grand nombre de cas, il y en aura environ 66 % dont le chancre apparaîtra au plus tard le 38e jour.

On peut aisément déduire de ce tableau le pourcentage des cas dont la durée d'incubation est comprise entre deux limites données. Par exemple, si l'on veut connaître la proportion des cas où le chancre apparaît entre le 18e et le 46e jour, on lit P = 5 en face de x = 18 et P = 89 en face de x = 46. En retranchant 5 de 89, on trouve 84. La proportion cherchée est de 84 %.

Donnons d'après cela, les pourcentages afférents aux périodes de 5 jours échelonnées du 10e au 60e.

de 10 à 15.....	2 %
de 15 à 20.....	5 %
de 20 à 25.....	10 %
de 25 à 30.....	16 %
de 30 à 35.....	20 %
de 35 à 40.....	19 %
de 40 à 45.....	14 %
de 45 à 50.....	8 %
de 50 à 55.....	3 %
de 55 à 60.....	2 %

Il reste 1 % pour les durées inférieures à 10 ou supérieures à 60.

Pour ces dernières, cependant, nous croyons aujourd'hui que la proportion est plus forte, car, ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut, nous avons laissé de côté

quatre cas correspondant aux durées 63, 64, 74 et 100 jours.

En résumé, dans notre statistique, la durée moyenne de l'incubation a été trouvée de 34 à 35 jours ; la durée minima, de 10 jours ; la durée maxima, plus difficilement appréciable, de 63, 64, 74 et peut-être même de 100 jours.

En outre, la courbe et le tableau que nous avons dressés permettent de se rendre compte de l'extrême variabilité de la durée d'incubation du chancre.

CONCLUSIONS

Les chiffres exprimant les durées minima, maxima et moyenne de l'incubation du chancre sont assez variables suivant les observateurs. Les variations s'expliquent facilement si l'on tient compte des conditions d'observation plus ou moins difficiles, des erreurs de diagnostic toujours possibles, des cas éliminés plus ou moins arbitrairement des statistiques comme paraissant anormaux, du nombre plus ou moins élevé de cas observés, enfin de l'esprit dans lequel chaque statistique a été établie.

Néanmoins nous estimons que les notions relatives à la durée d'incubation du chancre peuvent aujourd'hui se résumer de la façon suivante :

La durée minima de l'incubation du chancre est de 8 à 10 jours.

La durée maxima, plus difficile à déterminer atteint certainement 70 jours. Elle peut même probablement être plus longue en certains cas exceptionnels et atteindre 90 à 100 jours.

La durée moyenne est de 31 jours d'après la statistique de Fournier (cet auteur n'a abaissé cette moyenne à 25 ou 26 jours qu'après avoir éliminé, un peu arbitrairement à notre avis, certains cas d'une durée exceptionnellement longue).

Elle est de 34 à 35 jours d'après la statistique scrupuleuse de Mauriac. Elle est également de 34 à 35 jours d'après notre statistique personnelle.

Mais cette notion de la durée moyenne fixée à un jour près est toute schématique. Elle n'exprime en rien la réalité des faits, et contribue, sous une apparence précise, à en donner une idée inexacte : Elle tend, en effet, à faire croire que les différentes durées d'incubation sont étroitement groupées en deçà et au-delà d'une date fixe, alors qu'en réalité elles sont éparpillées sur une très longue période de 70 et peut-être même de 100 jours.

Le pourcentage des chancres dont la durée d'incubation coïncide avec la durée moyenne ou même est voisine de cette durée moyenne est toujours relativement faible. C'est ainsi que dans notre statistique, 16 % seulement des chancres ont eu une durée d'incubation de 25 à 30 jours, alors qu'un nombre presque aussi élevé, 14 %, ont eu une incubation de 40 à 45 jours.

En pratique, il nous paraît plus utile de savoir que la durée d'incubation du chancre est dans 80 % des cas de 20 à 45 jours, mais qu'elle peut ne pas excéder 10 jours et qu'elle peut atteindre 70 jours et plus, que de connaître la durée moyenne fixée à 34 ou 35 jours.

Les Syphilis sans Chancre

Ainsi, après la contamination, le chancre apparaît à

des dates très variables, aussi bien le 70e jour que le 10e jour.

Mais n'existe-t-il pas des cas où le chancre n'apparaît pas, ou l'infection syphilitique envahit l'organisme sans qu'il y ait développement d'un chancre au niveau de la porte d'entrée ? N'existe-t-il pas des « syphilis sans chancres », des « syphilis décapitées », des « syphilis d'emblée » ?

Cette possibilité de syphilis sans chancre a, comme on le sait, été formellement niée par les classiques.

Ricord à ce sujet s'exprime ainsi : « La syphilis ne pénètre jamais dans l'économie sans effraction. Elle n'envahit jamais l'organisme sans faire son trou quelque part. Ce trou, cette porte d'entrée, c'est l'accident de contagion, le chancre, qui prélude à toutes les autres manifestations et sert en quelque sorte d'exorde indispensable à la maladie ».

Fournier a fait sienne l'opinion de Ricord : « Toujours, dit-il dans son traité, invariablement toujours c'est le chancre qui a ouvert la scène pour être suivi après l'incubation règlementaire par les accidents généraux. Cela est péremptoire, décisif. » Toutefois on ne lit pas sans curiosité, dans le même chapître où il traite de cette question la phrase suivante où une certaine réserve est manifeste : « Certes, il n'y aurait pas théoriquement, impossibilité à ce que la syphilis, en certaines conditions qui nous échappent, procédât d'une façon différente de celle qui lui est habituelle. Mais l'autenthicité de cette syphilis d'emblée est bien loin d'être établie ; elle paraît même, dirai-je, condamnée par le témoignage irrévocable de l'expérimentation ».

Tel est l'avis de la grande majorité des syphiligraphes.

Cependant cette loi d'après laquelle le chancre précède fatalement l'infection syphilitique acquise a été ces dernières années fortement ébranlée et pour quelques-uns la conviction a fait place à l'incertitude.

Nous n'hésitons pas, quant à nous à admettre la possibilité des syphilis sans chancre. Notre opinion est basée sur les faits suivants :

1°). Nombreux sont les cas de « syphilis ignorée », c'est-à-dire de manifestations syphilitiques plus ou moins tardives évoluant chez des malades chez lesquels jamais aucune manifestation syphilitique antérieure n'a été constatée.

2°) Nombreux sont les cas de syphilis secondaires, chez lesquels ni le chancre, ni les reliquats d'un chancre n'ont été observés.

3°). Il existe dans la littérature médicale un certain nombre d'observations de malades suivis avec attention depuis la date de la contamination, jusqu'à l'apparition des accidents secondaires, et qui n'ont pas présenté de chancre.

4°). L'expérimentation a fourni la preuve de la possibilité de l'infection syphilitique d'emblée.

Grâce à l'article de M. le Dr Nicaulau, de Bucarest (*An. de Dermat. et de syphil.*, 1916-1917, p. 186), et dont nous donnerons de larges extraits, il nous sera facile d'exposer rapidement ces quatre catégories d'arguments.

FRÉQUENCE DES CAS DE SYPHILIS IGNORÉE

« Il n'est pas rare de rencontrer en clinique des cas de

syphilis ignorée, c'est-à-dire des malades atteints de manifestations syphilitiques plus ou moins tardives, n'ayant aucune connaissance d'avoir été atteints d'infection syphilitique.

« Le nombre de ces cas s'est encore accru d'une façon notable depuis que la réaction de Wassermann nous aide à dépister les infections latentes, et depuis que les recherches modernes ont permis de rattacher définitivement à la syphilis les affections dites parasyphilitiques.

« Combien de fois, en effet, un tabès, une paralysie générale, une aortite ne nous ont pas révélé, malheureusement trop tard, des infections syphilitiques restées jusqu'alors ignorées.

« Il paraît vraiment curieux qu'une infection telle que la syphilis qui se manifeste au point d'entrée par une lésion importante suivie à bref délai de manifestations diverses, puisse passer inaperçue.

« Le fait existe pourtant.

« Quand la lésion révélatrice est une manifestation tardive, de l'ordre tertiaire, nous nous contentons le plus souvent de supposer que les premières manifestations de la maladie ont pu échapper à l'attention du malade, qu'il se soit agi d'un chancre à siège extragénital, ou que l'accident initial et les éruptions secondaires aient été trop superficielles ou trop fugaces.

« Il est tout naturel, dans ces conditions, qu'un malade peu prévenu ne prête pas à de telles lésions toute l'attention qu'elles méritent, étant loin de se douter que des manifestations aussi insignifiantes puissent être le prélude d'une maladie aussi grave que la syphilis. Le souve-

nir de tels incidents étant peu fait pour rester gravé dans la mémoire, on conçoit que plus tard, au bout de dix ou de quinze ans par exemple, le malade, avec la meilleure foi du monde, puisse nier l'existence de tout antécédent spécifique.

« La plupart des cas de syphilis ignorée trouvent, sans doute, leur explication dans une des circonstances invoquées. De cela aucun doute n'est possible. Il n'est pas moins vrai pourtant que, si l'on serre les choses de plus près, on doit reconnaître qu'il existe un certain nombre de faits, qui paraissent démontrer que parfois l'infection syphilitique a des raisons plus profondes pour passer « inobservée » (Nicolau).

Nous pensons que dans un certain nombre de ces cas l'infection syphilitique a envahi l'organisme et s'est développée sans provoquer aucun signe clinique, sans provoquer de chancre.

FRÉQUENCE DES CAS DE SYPHILIS SECONDAIRES NE PARAISSANT PAS AVOIR ÉTÉ PRÉCÉDÉES PAR UN CHANCRE

« Il arrive parfois qu'on rencontre des malades en pleine éruption secondaire, chez lesquels, par conséquent, le syphilome primaire ou dans tous les cas ses reliquats (cicatrice, pigmentation, adénopathie), pourraient difficilement échapper à un examen médical attentif et qui, malgré cela, restent introuvables.

« De pareils cas, sans qu'ils soient très fréquents, il existe un certain nombre dans la littérature médicale, et chaque syphiligraphe possède, sans doute, dans sa mémoire, un ou plusieurs exemples de cette nature, dans

lesquels il lui a été impossible de déterminer la porte d'entrée de l'infection » (Nicolau).

En particulier, nous avons été assez frappés par la fréquence relative des cas de syphilis, dont les premiers symptômes constatés sont constitués par des manifestations secondaires (plaques muqueuses) du pharynx.

Le plus souvent, on admet que dans de tels cas il s'agit d'infections *cryptogénétiques*, c'est-à-dire à porte d'entrée cachée.

Il est certain que le chancre peut passer inaperçu, dissimulé dans une région peu accessible à l'observation, telle que la cavité buccale, l'anus, les replis des organes génitaux chez la femme, le col utérin, etc.

Cependant les observations, que nous résumons plus loin nous autorisent à admettre que l'infection peut en certaines circonstances envahir l'organisme directement, sans développement de chancre au niveau de la porte d'entrée.

OBSERVATIONS DE MALADES SUIVIS DEPUIS LA CONTAMINATION JUSQU'A L'APPARITION DES ACCIDENTS SECONDAIRES ET QUI N'ONT PAS PRÉSENTÉ DE CHANCRE

Nous ne ferons pas état des observations de malades qui subirent une excision ou une cautérisation au niveau d'une excoriation suspecte. Nous éliminerons de même parce que trop discutables, les observations concernant des femmes. Par contre le cas suivant de Müller résumé par M. le Dr Nicolau nous paraît démonstratif.

« Un jeune homme, ayant eu des rapports avec une femme dont il apprit ensuite qu'elle était atteinte de sy-

philis, et craignant d'avoir été contaminé, court chez son médecin et, dès le 4e jour, il se soumet à son observation presque quotidienne.

« Au bout de 2 mois, il s'est développé chez lui une adénopathie inguinale indolente, sans qu'il ai présenté aucune trace de lésion primaire aux organes génitaux ou ailleurs. Enfin, trois mois après le contact suspect, il eut une éruption secondaire typique (roséole, angine spécifique, syphilides papulo-érosives) avec adénopathies généralisées ».

Presque semblables à ce cas sont ceux de Verchère, de Cordier, de Polland, de Iakowlew et celui de Cozanet.

MM. Audry et Chatelier (*Ann. de Dermat. et Syph.*, juillet 1921, n° 7, p. 305) ont publié 5 observations intéressantes de syphilis sans chancre : 3 des 5 malades ont eu des lésions, portes d'entrée possibles : érosion, balanite, urethrite gonococcique, mais les 2 autres n'ont présenté qu'une adénopathie, sans aucune lésion cutanée ou muqueuse.

M. Gougerot enfin a signalé des cas de « chancrello-syphilis sans chancre mixte porte d'entrée » et des cas de « syphilis sans chancre à bubon induré non suppuré et à bubon suppuré syphilitique ». Ces observations très complètes, accompagnées d'examens bactériologiques « démontrent, d'après M. Gougerot, que la syphilis peut débuter sans chancre visible, donnant tantôt un ganglion classique induré, tantôt une forme anormale de bubon suppuré. On peut objecter qu'il y a eu chancre microscopique ou chancre mou, peu importe en pratique.

« Par conséquent il faut se persuader qu'exceptionnel-

lement la syphilis peut débuter sans chancre, il faut rechercher la syphilis même sans chancre, dans toute adénite indurée ou suppurée, par la ponction et l'ultramicroscope, par la séro-réaction, afin de pouvoir instituer le plus tôt possible dans les premiers jours du chancre un traitement énergique, traitement idéal de la syphilis ». (Gougerot. *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 1, janvier 1922).

Une catégorie d'observations doit faire l'objet d'une mention spéciale. Ce sont celles qui concernent des médecins « qui s'étant piqués pendant qu'ils opéraient des individus syphilitiques, ont présenté ensuite des symptômes de syphilis secondaire, *sans développement de syphilome à l'endroit piqué, ni d'adénopathie dans la zone lymphatique correspondante.*

« Comme exemple, nous citerons en première ligne les deux cas suivants, observés par Jullien :

« Deux médecins, opérant un malade d'une gomme tuberculeuse pré-sternale, se piquèrent tous les deux aux doigts, pendant qu'ils faisaient les points de suture. Les piqûres guérirent en quelques jours sans laisser aucune trace. Par malheur, à ce moment-là, leur malade se trouvait à la période de seconde incubation syphilitique, si bien que, dix jours après l'opération, les médecins en question constatèrent chez lui, à leur grande suprise, l'apparition d'une roséole spécifique.

« Se souvenant du petit accident subi en commun pendant l'opération, ils commencèrent à s'observer avec le plus grand soin. Au niveau des endroits piqués il ne s'est pas développé la moindre lésion ni dans la peau, ni dans

les tissus profonds. Pas d'adénopathie régionale non plus. Malgré cela, ces médecins ont présenté tous les deux une éruption roséolique et des syphilides muqueuses, l'un au bout de *trente jours*, l'autre au bout de *trente-trois jours* après la piqûre.

« Dix ans plus tard (1909), Waelsch publia un cas presque analogue à ceux de Jullien :

« Il s'agissait d'un médecin qui s'était légèrement blessé à l'indicateur droit, pendant qu'il opérait un phimosis chez un syphilitique secondaire. La petite blessure, cautérisée au crayon de nitrate d'argent, guérit promptement, sans qu'il se développât, dans la suite la moindre lésion locale. Quelques semaines plus tard, il est survenu pourtant une forte adénopathie épitrochléenne et axillaire, et deux mois après la blessure, une roséole typique.

« Une année après, Bettmann faisait connaître lui aussi un cas de syphilis d'emblée, concernant également un médecin.

« Pendant qu'il pratiquait une injection intramusculaire à un malade qui se trouvait en pleine période secondaire, l'aiguille s'est cassée dans les tissus, de sorte que pour l'extraire il fut nécessaire de faire une incision. En pratiquant les sutures, le médecin s'est piqué profondément dans la pulpe de l'index droit ; il a continué, malgré cela, l'opération, et ce n'est qu'à la fin qu'il s'est lavé avec une solution antiseptique. Au bout de quelques jours la piqûre n'était déjà plus visible. Aucune lésion ne s'est développée à l'endroit piqué, ni dans la peau, ni dans le tissu sous-cutané. Absence de toute adénopathie

satellite. Malgré cela, le 19e jour après la piqûre, une roséole et des syphilides érosives sont apparues. Bettmann, qui a examiné le malade très minutieusement, n'a constaté, en aucun endroit du corps, aucune lésion qui aurait pu être considérée comme syphilome primaire. On ne pouvait donc incriminer que la piqûre comme porte d'entrée à l'infection.

« Comme particularité curieuse, Bettmann note, dans son cas, le fait que sur le membre supérieur droit, correspondant au doigt piqué, l'éruption est apparue plus tôt, a été plus confluente que sur le reste du corps, et a mis plus de temps à se résorber » (Nicolau).

Ces cas nous paraissent, ainsi qu'à M. le Docteur Nicolau, démontrer la possibilité d'une syphilis d'emblée. La brièveté de l'incubation des accidents secondaires observée dans certaines des observations résumées plus haut est due, à notre avis, aux conditions particulières de l'inoculation, pratiquée en masse en plein vaisseau sanguin.

LES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CONFIRMENT LA POSSIBILTÉ D'UNE INFECTION SYPHILITIQUE D'EMBLÉE

« Uhlenhut et Mulzer ont démontré qu'on peut conférer l'infection syphilitique sans développement de syphilome primaire, aux signes inférieurs, à la suite d'injections intraveineuses directes de virus, — une véritable *syphilis d'emblée expérimentale*. Le même résultat pourrait être obtenu, d'après Neisser, quoique plus rarement, à la suite de l'inoculation sous-cutanée du virus (environ une fois sur soixante expériences).

« Uhlenhut et Mulzer ont obtenu, dernièrement, des résultats absolument identiques chez les lapins, à la suite

de l'injection intraveineuse ou intracardiaque de spirochètes, dont la virulence avait été accrue par des passages successifs dans le testicule du lapin (*virus de passage de Uhlenhut et Mulzer*) » (Nicolau).

L'ensemble de ces faits dont nous donnerons plus loin une explication pathogénique peuvent se résumer de la façon suivante :

Le chancre constitue dans la très grande majorité des cas, le premier signe clinique de la syphilis, mais il ne sert pas, pour reprendre l'expression de Ricord, d'exorde indispensable à la maladie ». L'infection syphilitique peut envahir l'organisme sans qu'il y ait développement d'un chancre au niveau de la porte d'entrée.

La Généraiisation pendant la première Incubation

D'après les classiques, l'envahissement de l'organisme par le virus syphilitique ne débutait que lorsque le chancre était constitué. Le chancre, toujours unique, n'était que la porte d'entrée précédant les symptômes de la généralisation de la maladie.

Mais peu à peu les résultats des inoculations expérimentales chez l'homme, chez les singes, certaines observations cliniques, et surtout les recherches sur la contagiosité du sang et de certains organes, ont jeté une lumière inattendue sur cette période de l'incubation du chancre qu'on dénommait, en raison de l'absence de signes cliniques, « période de silence ».

Nous résumerons brièvement ces différents chapitres.

CHANCRES SUCCESSIFS PAR INOCULATIONS EXPÉRIMENTALES SUCCESSIVES CHEZ L'HOMME

Le petit nombre (5) des cas de réinoculations humaines expérimentales (avant l'apparition du chancre) de Belhomme, de Gibert, de Wallace, de Lindwurn et de Puche ne permet pas de se prononcer nettement sur l'existence d'une modification humorale pendant l'incubation du chancre.

« L'incubation du second chancre est quelquefois moindre que celui du premier, comme dans le cas de Pu...e dans lequel les deux chancres étaient apparus en même temps quoique provenant d'inoculations faites à 22 jours de distance. C'est ce que Brice avait observé dans les inoculations vaccinales. Il avait noté que des piqûres faites à des époques différentes déterminaient souvent des boutons vaccinaux apparaissant le même jour. Il est vrai que l'incubation du deuxième chancre peut être aussi plus longue comme dans l'observation de Lindwurm.

« De même les chancres sont quelquefois moins nettement marqués, mais il peut se faire aussi que les derniers parus soient plus étendus que leurs aînés, comme dans le cas de Puche ». (M. Pinard).

CHANCRES SUCCESSIFS PAR INOCULATIONS EXPÉRIMENTALES SUCESSIVES CHEZ LES SINGES

L'expérience de M. Metchnikoff publiée par M. Queyrat à la *Société Médicale des Hôpitaux* en 1904 et 1905, celles de Metchnikoff et Roux, de Finger et Landsteiner, de

Neisser, Halberstaedter, Beermann et Schucht ont montré :

1° Qu'il est possible de produire chez certains singes un second chancre en inoculant du virus actif en quantité suffisante avant l'éclosion du premier chancre.

2° Mais que dans la majorité des cas, ce second chancre a un temps d'incubation plus court que le premier.

3° Et que le plus souvent le second chancre présente des modifications dans l'aspect (moins érosif) et les dimensions (plus petit).

OBSERVATIONS CLINIQUES DE CHANCRES SUCCESSIFS PAR INFECTIONS SUCCESSIVES

Ces cas sont d'observation courante. Un certain nombre très démonstratifs ont été publiés par MM. Queyrat, Bonnet et Courjon, M. Pinard. Dans sa thèse, M. Sabaréanu en a réuni un grand nombre, communiqués par les syphiligraphes les plus différents.

Il ressort de ces observations que les chancres successifs par infections successives sont en général moins étendus, moins érosifs, revêtant souvent l'aspect d'une papule.

PRÉSENCE DU TRÉPONÈME DANS LE SANG AVANT L'ÉCLOSION DU CHANCRE

Les recherches antanomo-pathologiques ont précisé qu'au niveau du point d'inoculation « les lésions commencent à se former pendant l'incubation du chancre. Avant qu'il soit visible, il y a déjà des altérations des

vaisseaux (Unna) ; elles sont en effet si nettement accusées dès les premiers moments de l'apparition de la *papule du chancre*, qu'il faut admettre qu'elles l'ont précédée et préparée » (Balzer).

L'expérience a démontré que « peu après l'inoculation, avant même que le chancre ne soit cliniquement appréciable, des parasites passent dans les capillaires sanguins et de là dans la circulation générale. En effet, Neisser a cité que « le sang de deux singes inoculés depuis seulement quatorze et dix-huit jours était déjà virulent » ; il a même pu dans un cas montrer que le sang « était virulent le cinquième jour après l'inoculation et il a constaté la présence du virus dans la rate et la moelle osseuse dès le quatorzième, dix-huitième, vingt-troisième jours après l'inoculation, donc le plus souvent avant même l'apparition du chancre » (Gougerot).

Résumé des phénomènes observés pendant l'incubation du chancre

A la suite de la contamination :

A. Les tréponèmes pénètrent presque immédiatement dans la circulation générale, ainsi que le laissent entrevoir les modifications humorales discrètes observées dans les cas de chancres successifs par inoculations ou infections successives, ainsi que le prouvent les expériences de Neisser sur la contagiosité du sang et de certains organes pendant l'incubation du chancre.

B. Au niveau du point d'inoculation deux cas sont à considérer :

a) Si ce point est constitué par un revêtement épider-

mique, les tréponèmes provoquent généralement une réaction qui dans la plupart des cas revêt l'aspect du chancre.

Mais cette réaction est très variable : elle peut être très rapide ; elle peut être très lente ; elle peut faire cliniquement défaut, ainsi que le prouvent les statistiques sur la durée d'incubation du chancre et les cas de syphilis sans chancre.

b) « Si l'inoculation s'est faite, non sur l'épiderme, mais profondément, par l'introduction du poison spécifique dans la circulation générale, la réaction épidermique doit nécessairement manquer ». (Gaucher).

SECONDE INCUBATION

Les différentes questions qui nous intéressent peuvent être groupées sous les titres suivants : *durée de la seconde incubation, le chancre syphilitique, la généralisation pendant la seconde incubation, les résultats des réinoculations et les chancres successifs.*

Durée de la seconde incubation

Fournier se basant sur le nombre énorme de ses observations a résumé ainsi son opinion : « L'entrée en scène des accidents généraux se fait, pour l'immense majorité des cas, au cours de la septième semaine qui suit le début du chancre. En moyenne, donc, l'entrée en scène des accidents généraux se fait 45 jours environ après l'éclosion du chancre et 70 jours après la contamination. Cela, bien entendu, dans l'évolution spontanée de la maladie et indépendamment des perturbations qu'y peut apporter l'intervention thérapeutique.

« Ce laps de temps intercalaire est sujet à variétés dans une certaine mesure.

« Rarement il devient plus court que le terme précité, et ne le devient jamais en tout cas que dans une faible proportion. C'est ainsi qu'il peut s'abaisser à 40 jours, 38

jours, voire (mais très exceptionnellement) jusqu'à 35 jours.

« Beaucoup plus souvent au contraire il dépasse sa moyenne habituelle pour s'élever à 50, 55 jours ou même deux mois.

« Enfin, mais d'une façon tout à fait rare, on a vu l'explosion secondaire se faire attendre jusqu'au troisième, voire au quatrième mois.

Cet exposé, auquel il n'y a encore aujourd'hui rien à changer doit être complété :

Nous avons vu que le chancre peut manquer et que la syphilis ne peut se révéler que par l'apparition de lésions plus ou moins tardives. Il est aussi des cas où le chancre apparaît, mais n'est suivi d'aucun accident secondaire et où les premières manifestations consécutives au chancre sont soit des lésions de caractère « tertiaire » (gomme ou syphilide ulcéreuse), soit des affections organiques tardives telles qu'une aortite, un tabès, une paralysie générale.

D'autre part, MM. Gaucher et Milian ont montré que dans les cas de chancres des lèvres buccales, et même de la muqueuse buccale en général, l'apparition de la roséole se fait souvent dans un délai plus court que dans les autres localisations, 15 à 28 jours au lieu de 45 jours, chiffre moyen habituel.

En somme, les données relatives à la durée de l'incubation des accidents secondaires peuvent, à notre avis, se résumer de la façon suivante :

Les accidents secondaires apparaissent le plus souvent autour du 45e jour après le chancre, autour du 70e jour après la contamination.

Mais ces dates n'expriment que la durée moyenne, toute théorique de l'incubation, dont s'écartent un très grand nombre de cas.

En réalité, que l'on prenne comme point de départ la date de contamination, qui est fixe, ou que l'on compte à partir de la date de début du chancre, qui est variable, la durée de l'incubation des accidents secondaires est essentiellement variable.

La durée minima ne peut pas être fixée avec précision.

Evaluée en prenant comme point de départ la date de début du chancre, elle est de 35 jours d'après Fournier, de 15 à 28 jours d'après Gaucher et Milian. Peut-être est-elle en certains cas inférieure à ces dernières durées.

La durée maxima ne peut non plus être précisée : les premiers accidents secondaires peuvent ne survenir qu'à la fin de la période dite secondaire. Ils peuvent même ne jamais apparaître.

Le chancre syphilitique

Nous ne reproduirons pas ici une description détaillée du chancre syphilitique typique, mais nous désirerions attirer l'attention sur quelques particularités qui présentent pour la démonstration de notre thèse un certain intérêt. Nous voulons parler *des variétés de chancre* et *des caractères histologiques du chancre.*

Les variétés de chancres :

a) *La forme du chancre est variable :* sans doute, dans un grand nombre de cas, nous n'osons dire dans la majorité des cas, il s'agit du chancre syphilitique classi-

que, circulaire, érosif, couleur chair musculaire, à bords se confondant insensiblement avec les tissus sains. Mais que le fois manquent l'un ou pusieurs de ces signes ! La forme peut être très irrégulière ; l'érosion peut manquer, ou au contraire la lésion peut être ulcérée, purulente, les bords plus ou moins décollés.

b) *L'induration du chancre est variable* : la base peut donner à la palpation toutes les sensations intermédiaires entre l'induration « cartilagineuse » et l'empâtement diffus. Elle peut même se montrer d'une souplesse absolue ; aussi émettons-nous le vœu que soient à tout jamais bannies du vocabulaire médical les expressions de « chancre induré » et de « chancre mou », qui, à notre avis, sont la cause de nombreuses erreurs de diagnostic.

MM. Golay et Weyl, de Genève, ont donné récemment de l'induration du chancre une interprétation séduisante : « Chose curieuse, qu'ont observée les histologistes, l'induration du chancre n'est pas toujours proportionnelle à son infiltration lymphocytaire et l'on doit se demander si elle n'est pas due en partie à un phénomène bien différent de la réaction leucocytaire contre l'infection. Il est un fait assez frappant, c'est que par des injections successives de sérum sous la peau d'un animal on arrive à déterminer, comme l'a montré Arthus, l'apparition d'une infiltration indurée au niveau de laquelle apparaît bientôt un exsudat épais, blanchâtre, aseptique et qui se termine par l'élimination d'une plaque de gangrène. Il n'est pas impossible que l'induration de l'accident primitif, sinon ses autres caractères, soit sous la dépendance d'une réaction semblable conditionnée par

l'apport incessant à la même peau de toxines provenant du spirochète ».

c) *Les dimensions du chancre sont variables :* le chancre peut atteindre des dimensions énormes, tels certains *chancres géants*, qui ont 3, 4, jusqu'à 5 centimètres de diamètre ; il peut ne jamais dépasser les dimensions d'une vésicule d'herpès, tels les chancres nains.

Caractères histologiques du chancre.

M. Darier, dans son Précis de Dermatologie, résume ainsi les caractères anatomo-pathologiques du chancre : « Dans le chancre syphilitique l'infiltrat cellulaire du derme est très dense ; les faisceaux conjonctifs sont tuméfiés, les vaisseaux sanguins ont leurs parois très enflammées ; l'épiderme, épaissi sur les bords, a perdu au centre un certain nombre de ses couches, et ce qui en reste est infiltré de leucocytes, de fibrine et dégénéré ; souvent des bourgeons interpapillaires amincis et allongés en sont l'unique reliquat. Les tréponèmes pullulent surtout dans la paroi des vaisseaux et de là semblent émigrer : d'une part dans la lumière vasculaire, ce qui a une grande importance au point de vue de la généralisation de l'infection ; — d'autre part dans les faisceaux et les espaces conjonctifs, d'où les lymphatiques les transportent dans les ganglions ; — enfin dans l'épiderme, d'où ils peuvent être transmis par contagion ».

Or, ces caractères anatomo-pathologiques du chancre érosif et induré typique ne diffèrent pas sensiblement de ceux présentés par les diverses lésions cutanées ou muqueuses secondaires. En effet, M. Darier décrit ainsi l'his-

tologie de la papule, de la roséole, de la plaque muqueuse :

« La papule lenticulaire fournit le schéma du syphilome secondaire. L'infiltrat des cellules plasmatiques parsemés de quelques cellules géantes, est disposé en manchons péri-valculaires plus ou moins confluents. L'épiderme est simplement distendu ; ou bien il est parakératosique, ou œdémateux et infiltré de leucocytes, ou dégénéré, ce qui conduit à la formation de squames, de croûtes, d'érosion ou d'ulcération.

« Dans la roséole, l'infiltrat cellulaire est très discret.

« Il l'est un peu moins dans les plaques muqueuses, qui peuvent avoir la structure de papules, avec un épithélium opalin par désagrégation des cellules et immigration très abondante de globules blancs. Les spirochètes y fourmillent littéralement ».

D'autre part, M. Balzer écrit : « En somme il ne s'agit pas dans le chancre d'un processus anatomique spécial... Ce chancre n'est autre chose qu'une papule dermique avec infiltration cellulaire dense soutenue par un lacis fibrillaire, avec des lésions intenses des vaisseaux sanguins pouvant aller jusqu'à la sclérose oblitérante ; de plus, épaississement avec altérations vacuolaires et exulcération du corps muqueux de Malpighi, souvent enfin œdème et lymphangite de voisinage ».

Cette analogie très marquée entre les caractères anatomo-pathologiques du chancre typique et ceux présentés par les accidents secondaires devient pour ainsi dire absolue lorsque le chancre est papuleux, non érosif et non induré.

En somme, la variabilité qui s'observe dans les dates d'apparition du chancre s'observe également dans les caractères objectifs du chancre.

En outre, la prédominance des lésions histologiques au *niveau des vaisseaux sanguins du chancre laissent supposer que la voie sanguine joue un rôle prépondérant dans la généralisation.*

Enfin, il n'existe souvent pas de différences fondamentales entre le chancre et les accidents secondaires au point de vue anatomique.

La Généralisation pendant la seconde Incubation

L'anatomie pathologique nous a montré que les tréponèmes qui pullulent dans les parois des vaisseaux du chancre émigrent soit dans l'épiderme, soit dans les lymphatiques, soit dans les vaisseaux sanguins.

Il a donc 2 voies de généralisation : la voie lymphatique et la voie sanguine. Quelle est leur importance respective ? Comment et avec quelle rapidité se fait la généralisation par chacune de ces deux voies ?

La généralisation par la voie lymphatique. — « Les spirochètes du chancre ne tardent pas à envahir les *ganglions régionaux*. La clinique avait depuis longtemps mis en lumière l'envahissement ganglionnaire : les constatations du tréponème dans le suc ganglionnaire par Schaudinn et Hoffmann (mai 1905), les inoculations positives aux singes, de Hoffmann, de Finger et Landsteiner en ont donné la preuve irréfutable » (Gougerot). Des ganglions régionaux les tréponèmes gagnent la circulation générale. « Plusieurs auteurs, Gaucher, Sabaréanu ont

montré par des autopsies que le virus envahit de proche en proche les ganglions lymphatiques : le spirochète remontant lentement de relai ganglionnaire en relai ganglionnaire, arrive enfin au canal thoracique ou à la grande veine lymphatique droite qui les déversent dans la circulation veineuse » (Gougerot).

Cette voie lymphatique est considérée par presque tous les auteurs comme la plus importante : MM. Golay et Weyl ont exprimé l'opinion générale en écrivant : « Cette grande septicémie (la septicémie d'origine lymphatique) n'est en rien comparable au petit essaimement sanguin du spirochète que l'on peut constater dès la première incubation. Il s'agit là d'un déversement en masse du tréponème dans le courant circulatoire. Ce déversement se fait, selon toute probabilité, avec une grande rapidité, puisque l'éclosion des accidents secondaires a lieu dans la règle d'un jour à l'autre et que les lésions sont d'emblée généralisées.

« Cette conception n'est du reste pas purement théorique, puisqu'il est prouvé que l'échéance de la roséole est toujours sensiblement avancée lorsque l'accident primitif au lieu d'être localisé aux organes génitaux est situé à la face (Gaucher et Milian, Luisi) ».

Il faudrait ainsi se représenter une véritable vague de tréponèmes cheminant lentement par la voie lymphatique, se déversant en masse et pour ainsi dire d'un seul coup dans le torrent circulatoire et provoquant à bref délai (10 à 15 jours plus tard, d'après MM. Golay et Weyl) l'éclosion des accidents secondaires.

Cette conception ne nous paraît pas correspondre tout à fait à ce que nous savons de la circulation lymphatique normale et pathologique. Il faut, à notre avis, distinguer deux faits : d'une part les lésions de l'appareil lymphatique, d'autre part le transport des tréponèmes par les voies lymphatiques jusqu'à la circulation générale.

L'adénopathie existe dans la très grande majorité des cas ; mais elle peut être légère. « Le bubon, dit Fournier, peut ne se manifester que faiblement, médiocrement, ne consister qu'en une tuméfaction ganglionnaire de volume peu considérable, voire presque minime ».

Bien plus, elle peut, *cliniquement*, faire défaut, quoique très rarement. « Certes, écrit à ce propos Fournier, on a vu des chancres syphilitiques sans bubon... Mais des cas de cet ordre combien en pourrait-on citer ? Quelques-uns tout au plus ». Il est nécessaire d'ajouter d'ailleurs que l'abence d'adénopathie cliniquement constatable n'exclue en rien la possibilité d'une atteinte histologique des ganglions et des parois des vaisseaux lymphatiques.

Cette adénopathie et cette lymphangite progresse à coup sûr très lentement, et les altérations anatomiques s'étendent peu à peu. Mais comment admettre que les tréponèmes qui sont contenus dans l'intérieur des conduits lymphatiques ne peuvent pas être entraînés par la lymphe circulante au-delà des parties malades dans les vaisseaux non altérés ? Ne semble-t-il pas plus en conformité avec la pathologie des lymphangites en général de penser que dans les vaisseaux lymphatiques les tréponèmes cheminent avec la vitesse de la circulation de la

lymphe, qu'un certain nombre d'entre eux se fixent sur les parois de ces vaisseaux, qu'ils lèsent de proche en proche, que d'autres sont retenus par les ganglions, mais que d'autres enfin passent sans être arrêtés dans la circulation générale. Au moment où la lymphangite a atteint l'extrémité du canal thoracique, les tréponèmes continuent à tomber dans la circulation générale avec une abondance qui n'a fait que croître depuis le début du chancre, mais il n'est pas prouvé qu'ils s'y précipitent en masse subite.

Et ainsi la rapidité d'apparition des accidents secondaires dans les cas de chancre des lèvres ou de la langue ne pourrait-elle pas être due tout aussi bien à la richesse en vaisseaux sanguins de ces régions qu'à la brièveté du chemin que le tréponème doit parcourir pour pénétrer dans la circulation générale.

« Il semble donc, ont écrit en effet, MM. Gaucher et Milian, que l'invasion générale de l'organisme se fasse plus rapidement par cette porte d'entrée que par les autres. Peut-être la richesse vasculaire de ces régions peut-elle expliquer cette particularité en permettant une invasion de l'économie par la double voie lymphatique et sanguine. L'infection générale syphilitique, la septicémie doit se réaliser plus rapidement quand elle emprunte la voie sanguine que quand elle emprunte la voie lymphatique, de même que le sarcome qui envahit les vaisseaux se généralise plus rapidement que l'épithélioma qui envahit les lymphatiques ».

Quant aux chancres cutanés de la tête, il n'est pas établi, malgré les quelques observations publiées, qu'ils pro-

voquent une apparition précoce des accidents secondaires.

Il ne faut pas oublier en outre que même dans les cas de chancres génitaux, l'incubation des accidents secondaires peut être très courte.

MM. Golay et Weyl, convaincus du rôle presque exclusif joué par la voie lymphatique, affirment que la généralisation *par cette voie* a lieu 10 à 15 jours avant l'apparition de la roséole.

Ils donnent à l'appui de leur affirmation les quatre arguments suivants que nous examinerons successivement :

1° « Si on inocule à un individu, au début de la seconde incubation, la sérosité de son chancre, cette inoculation est dans la règle positive pour peu qu'elle soit faite dans une région éloignée de l'accident primitif (Wallace, Auspitz, Pontoppidan, Queyrat). Or, la forme clinique que prend l'accident provoqué par la réinoculation est bien différente si elle devient apparente dans les 10 derniers jours de la seconde incubation ou avant cette date. Sabaréanu a montré, en effet, que lorsque l'accident inoculé se manifeste assez tôt, soit plus de 10 jours avant la roséole, il prend l'aspect d'un chancre, et que dans le cas contraire, il ne se forme qu'une papule (chancre avorté ou lésion d'ordre secondaire). Cette différence ne peut provenir que d'une question d'immunité cutanée ; et cette immunité débute certainement avec la généralisation de l'infection » (Hudelo).

Nous ferons d'abord remarquer que la théorie de l'immunité régionale est très discutable. A ce sujet, M. Mar-

cel Pinard s'exprime ainsi : « Certains auteurs, dont M. Gaucher, émettent l'avis que l'immunité syphilitique pourrait être d'abord régionale par voie lymphatique à cause de la progression du virus et qu'une réinoculation a plus de chance de réussir si on la fait à distance du premier chancre.

« Cette théorie pourrait séduire au premier abord. M. Laudouzy a bien montré toute l'importance de la défense ganglionnaire dans la syphilis, montrant que les syphilis malignes précoces évoluaient souvent chez des sujets dont les ganglions n'avaient pas réagi, de même on voit quelquefois des chancres du menton ou de la lèvre évoluer sans adénopathie et être suivis d'une éruption secondaire plus rapide et plus intense ; on pouvait également penser que dans les cas de chancres, les ganglions correspondants ayant été plus vite influencés par le virus, l'immunité s'était, dans cette région, faite plus vite que partout ailleurs.

« En réalité, il n'en est rien, la défense ganglionnaire n'est pas tout, l'organisme réagit par la formation d'anticorps qui sont entraînés par la circulation dans tous les points de l'organisme et l'immunité ne se fait pas de région en région, si elle s'établit lentement elle semble mettre le même temps pour les régions plus ou moins éloignées du premier chancre.

« C'est ce que démontrent clairement les auto-inoculations : Possibles en général pendant les onze premiers jours seulement, elles se développent absolument semblables, faites à l'abdomen et au bras, dans les cas de chancre génital ».

Nous ajouterons que dans les faits relatés par MM. Golay et Weyl, et sur lesquels nous aurons plus loin l'occasion de revenir, rien ne permet d'attribuer à la voie lymphatique, plutôt qu'à la voie sanguine, une importance exclusive dans la généralisation.

2° « On sait également que les accidents secondaires précoces, produits par une irritation, ne se voient que dans les dix à quinze jours qui précèdent l'apparition de la roséole ».

Sans doute, mais là encore, qu'est-ce qui peut nous donner des indications sur le rôle respectif des voies sanguine et lymphatique dans la généralisation ?

3° « Une preuve encore de ce que nous avançons nous est fournie par ce fait bien connu qu'une femme enceinte qui devient syphilitique pendant sa grossesse met au monde, dans la règle, un enfant sain si elle a contracté sa lues pendant les deux derniers mois de la gestation (Ricord, Prieur, Diday, Sabaréanu). Donc ce n'est qu'après le 60e jour qui suit la contamination que la femme peut syphiliser son fœtus, autrement dit la septicémie spirochétienne n'est constituée qu'à partir de cette date. Si nous fixons en moyenne la première incubation à 25 jours et la seconde à 45 jours, nous obtenons un total de 70 jours. La roséole apparaît le 70e jour, alors que la généralisation du spirochète a lieu vers le 60e, soit 10 jours plus tôt ».

Cet argument, basé sur des observations *qui mériteraient d'être discutées minutieusement*, serait peut-être susceptible de mettre en doute l'essaimement rapide du tréponème par la voie sanguine, si les expériences de

Neisser et d'Hoffmann n'avaient, comme nous l'avons vu plus haut, démontré la présence du tréponème dans le sang et certains organes avant l'apparition du chancre.

4° « Enfin les résultats de l'expérimentation sont d'accord avec la clinique. Finger et Landsteiner ont démontré que le temps d'incubation des inoculations expérimentales faites sur le singe pendant la seconde incubation est de 10 à 14 jours. Que le spirochète provienne de la circulation ou d'une inoculation expérimentale, ce temps doit rester le même ; le spirochète arrive donc à la peau 10 à 15 jours avant l'éclosion des accidents secondaires. ».

Ces chiffres ne concordent pas avec ceux de M. Marcel Pinard qui a résumé ainsi la question : « Neisser fit 37 essais de réinoculation sur des macacus cynomolgus, des gibbons et des orangs-outangs et il obtint neuf succès incontestables. L'incubation fut de 28 jours pour le premier accident et de 29 pour le second, ce qui est loin d'être conforme aux observations de Finger et Landsteiner, qui dans leurs 9 cas, trouvèrent une première inoculation de 13 jours en moyenne, tandis que la seconde était de 6 jours seulement ».

D'ailleurs, là non plus, nous ne discernons pas l'importance particulière de chacune des voies lymphatique et sanguine.

En résumé, une partie des tréponèmes situés au niveau du chancre gagnent la circulation générale en empruntant la voie lymphatique. Mais rien dans la clinique ou l'expérimentation ne permet d'attribuer à cette voie de généralisation un rôle prépondérant, et encore moins exclusif.

LA GÉNÉRALISATION PAR LA VOIE SANGUINE

Nous avons vu que les premières lésions produites par le tréponème au niveau du point où il est déposé sont des lésions des vaisseaux sanguins. Nous avons vu de même que, lorsque le chancre est constitué, la plus grande partie des tréponèmes sont situés dans l'épaisseur des vaisseaux sanguins.

Les recherches de Neisser nous ont montré d'autre part que, chez les singes, le sang et certains organes peuvent être virulents quelques jours seulement après l'inoculation.

Lorsque le chancre est apparu, cette généralisation par la voie sanguine continue : « Les spirochètes, écrit M. Gougerot, envahissent non seulement les vaisseaux lymphatiques, mais ils pénètrent encore dans les vaisseaux sanguins, ce dont témoignent les examens histo-bactériologiques et les inoculations de sang : en effet, on peut colorer des spirochètes dans la paroi et dans la lumière des capillaires sanguins et les inoculations d'Hoffmann aux singes ont prouvé que le sang des syphilitiques peut être infectant 40 jours après l'inoculation, c'est-à-dire (dans les cas observés) deux ou trois semaines avant l'apparition de la roséole ».

Le sang d'ailleurs n'est qu'un lieu de passage pour les tréponèmes. « Même en pleine explosion secondaire, poursuit M. Gougerot, le sang n'est pas toujours virulent, les inoculations négatives ne sont pas rares (Roux et Metchnikoff, Finger et Landsteiner), malgré la grande quantité de sang inoculé.

« Le spirochète, pendant les périodes de latence de l'infection reste-t-il dans le tégument, dans le sang, dans les viscères ? La clinique ne pouvait donner que des impressions. Par analogie avec le paludisme, on pouvait penser que les tissus hématopoïétiques et surtout la rate si souvent tuméfiée en période secondaire, servaient de refuge au virus syphilitique. L'expérimentation en donne la certitude ; elle démontre qu'après disparition des accidents cutanéo-muqueux le spirochète persiste dans certains tissus : moelle osseuse, rate, ganglions lymphatiques, testicules... Ces tissus deviennent des sortes de repaire, d'où le parasite s'échappera à l'occasion de causes le plus souvent ignorées pour envahir à nouveau la circulation sanguine. De nombreuses inoculations en ont fait la preuve :

« Finger et Landsteiner ont inoculé avec succès au singe le ganglion cubital d'un malade atteint de chancre de la verge.

« Neisser a inoculé à des singes supérieurs avec succès la rate, la moelle osseuse, les ganglions, les testicules de dix singes inférieurs, chez lesquels pourtant la syphilis se réduisait cliniquement au chancre d'inoculation. Les autres tissus ne sont qu'exceptionnellement virulents. Neisser n'a eu que des insuccès avec le foie, les poumons, les muscles, les capsules surrénales des singes inférieurs. Pourtant « il a paru à Siégel que l'inoculation, tant des viscères de l'homme que ceux du singe et des autres animaux, était plus active avec le foie qu'avec les reins, et plus active aussi avec les reins qu'avec les ganglions lymphatiques (Lévy, Bing et Laffont) » (Gougerot).

En résumé, la généralisation par la voie sanguine, qui est silencieuse, et qui ne se traduit pas cliniquement par une réaction comparable à l'adénopathie, commence bien avant l'éclosion du chancre et se poursuit lorsque le chancre est constitué.

Aucun fait expérimental ou clinique ne permet d'affirmer que le rôle de la voie sanguine dans la généralisation est insignifiant. Bien au contraire, ce que nous savons de l'anatomie pathologique du chancre, des conditions de la circulation dans les vaisseaux sanguins et les lymphatiques, des résultats de l'expérimentation, nous autorisent à penser que la généralisation par la voie sanguine est non seulement plus précoce, mais au moins aussi importante, sinon plus, que la généralisation par la voie lymphatique.

LES RÉSULTATS DES AUTO-INOCULATIONS PENDANT L'EXISTENCE DU CHANCRE ET LES CHANCRES SUCCESSIFS CONTRACTÉS APRÈS L'APPARITION DU PREMIER CHANCRE

1° *Résultats des auto-inoculations pendant l'existence du chancre.*

Les expérimentations pratiquées chez les singes par Finger et Landsteiner, par Neisser, les auto-inoculations pratiquées chez l'homme par Spérino, Fournier, Poisson, Bidenkap, Diday, Riccordi, Bumm, Pontoppidan, Lasch, Queyrat, M. Pinard, ont montré que le chancre syphilitique était inoculable au porteur pendant un certain nombre de jours comptés à partir du jour où il a débuté.

D'après M. Queyrat, le chancre est inoculable (chez l'homme) pendant les 10 premiers jours de son existence.

Ensuite, et pendant tout le cours de la période dite « secondaire » de la syphilis, les essais de réinoculation ne donnent que des échecs ou des résultats insignifiants (macules ou papules de dimensions minimes).

Cette période cependant peut être plus longue : 14 jours et 31 jours (grosse quantité de virus dans une poche sous-cutanée) dans deux expériences de M. Marcel Pinard.

Il est à remarquer que la date à partir de laquelle les réinoculations sont négatives a presque toujours été calculée en prenant la date de début du chancre comme point de repère.

M. M. Pinard résume ainsi les données sur l'incubation du chancre de réinoculation chez l'homme : « L'incubation du syphilome de réinoculation varie de 6 jours à 28 jours. Elle est en moyenne de 17 jours. Elle est donc, quoique longue, inférieure encore à l'incubation du premier chancre syphilitique qui est, ainsi que M. Fournier l'a établi, de 25 à 28 jours ».

De plus, cette lésion, produite par la réinoculation, présente des caractères spéciaux : « Il semble que l'on se trouve en présence d'un chancre syphilitique atténué et arrêté dans son développement ».

2° *Chancres successifs contractés après l'apparition du premier chancre.*

Ces cas sont le résultat soit d'une auto-inoculation (par voisinage ou par transport à distance du virus sur d'autres régions), soit d'une hétéro-inoculation.

Les cas de chancre successifs à plus de 10 jours d'intervalle, sont plus fréquents qu'on ne pensait autrefois. Sabaréanu dans sa thèse en a réuni 75 observations.

Ces chancres syphilitiques peuvent apparaître longtemps après le premier chancre : 30 jours (Queyrat), 30 à 40 jours (Tacewitz), 31 à 33 jours (Gaucher et Lacapère), 42 jours (Peter).

« Les derniers chancres apparus sont souvent plus petits, et moins développés que les premiers et seulement papuleux, squameux, il n'en est pas toujours ainsi et ils peuvent être aussi érosifs ; dans un cas de Jullien le 2e chancre, est noté comme beaucoup plus grand que le premier, chancre très grand dans un cas d'Haslund, plus gros que le premier dans l'observation de M. Lesné, et plus développé encore dans deux observations de M. Gaucher, citées par Sabaréanu ». (M. Pinard).

En résumé, les résultats des auto-inoculations pendant l'existence du chancre, et les observations de chancres successifs contractés après l'apparition du premier chancre, montrent que les modifications humorales, constatées déjà dans l'organisme, pendant l'incubation du chancre, s'observent également lorsque le chancre est constitué. Ces modifications deviennent de jour en jour plus prononcées.

A une certaine époque, en général vers le 10e jour après le début du chancre, mais plus tardivement dans certains cas (30e jour environ), la réinoculation ne donne plus aucun résultat.

Résumé des phénomènes observés pendant l'existence du chancre

Lorsque le chancre est constitué :

A. — Les tréponèmes continuent à se déverser dans la circulation générale, ainsi que le prouvent les inoculations aux animaux de sang prélevé chez des sujets porteurs d'un chancre avant l'apparition de la roséole.

Ils ne semblent pas séjourner dans la circulation générale, mais se rendent dans certains organes comme la rate et la moelle osseuse.

Il existe deux voies de généralisation, la voie sanguine et la voie lymphatique.

Aucun fait clinique ou expérimental ne permet d'attribuer à la voie lymphatique, plutôt qu'à la voie sanguine, un rôle prépondérant.

La généralisation se fait progressivement, ainsi que le prouvent les cas de chancres successifs et les résultats des réinoculations, qui décèlent des troubles humoraux d'autant plus marqués que les réinoculations sont pratiquées plus tardivement .

A une certaine date, les troubles humoraux deviennent si prononcés que les réinoculations ne donnent plus aucun résultat, ou ne donnent que des résultats insignifiants.

Cette date qui a, presque toujours, été calculée en prenant comme point de repère la date de début du chancre, a été considérée comme relativement fixe par certains auteurs (Queyrat), mais en réalité elle est très variable, ainsi que le démontrent les résultats obtenus par d'autres expérimentateurs (M. Pinard).

B. — Les caractères objectifs, et en particulier les dimensions du chancre, lorsque celui-ci existe, sont très variables.

Les accidents secondaires, de même que le chancre, apparaissent à des dates très variables. De même que le chancre, ils peuvent ne pas exister.

Enfin, au point de vue anatomique, il n'existe souvent aucune différence fondamentale, entre le chancre et les accidents secondaires.

LE PROBLÈME DE L'IMMUNITÉ DANS LA SYPHILIS

Comment explique-t-on actuellement les résultats de la réinoculation, la succession des diverses lésions de la syphilis, les périodes d'activité et de latente de la maladie ?

L'interprétation de ces faits est liée à la question de l'immunité dans la syphilis.

Existe-t-il une immunité dans la syphilis ?

Il n'existe certainement pas dans la syphilis une immunité comparable à l'immunité que l'on observe dans certaines maladies infectieuses, telle que la fièvre typhoïde.

Cependant, on admet généralement que la syphilis provoque *une sorte d'immunité* qui est définie de la façon suivante, par MM. Levaditi et Roché : « C'est un état particulier caractérisé par l'insensibilité plus ou moins absolue du revêtement cutané et muqueux, vis-à-vis de l'inoculation d'un virus capable de déterminer chez l'homme ou l'animal sain les accidents habituels de cette infection. »

Ainsi s'explique l'interprétation que M. Marcel Pinard donne des résultats des réinoculations : « L'immunité est incomplète pendant la période primaire, très prononcée pendant la période secondaire, atteint son acmé après la

disparition des accidents secondaires, pour s'affaiblir ensuite pendant la période tertiaire ».

S'agit-il bien là d'immunité vraie ? Sans entreprendre une discussion qui nous entraînerait trop loin, il nous faut constater que cette conception particulière de l'immunité a été jugée pour le moins insuffisante. « Actuellement, écrit M. Clément Simon dans son livre sur la syphilis (collection Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix), de nouvelles hypothèses ont été formulées, qui tiennent compte des découvertes récentes en biologie et notamment des phénomènes d'immunité et d'anaphylaxie. »

« Nous tâcherons d'en donner une idée, d'après Bouveyron, d'après Widal et d'après Gougerot.

« Il y aurait dans l'organisme syphilitique un mélange d'immunité et d'anaphylaxie, ou plutôt de « sensibilisation », car le mot anaphylaxie éveille une idée de phénomène à déclanchements brusques, qui ne sont sont pas le fait de la syphilis.

« Nous venons de voir que l'immunité existe quoique incomplète, et à des degrés divers, suivant la période considérée.

« Quant à la sensibilisation de l'organisme, son existence est démontrée par la nécessité d'une période d'incubation et par l'évolution par poussées de la maladie. Avant que le chancre puisse apparaître, le tréponème, probablement par la sécrétion des toxines, sensibilise le terrain. On sait en outre que, bien que le tréponème passe dans le sang dès le cinquième jour de l'inoculation, il n'y provoque que plus tard des réactions pathologiques. Il

faut donc encore que l'organisme, tout entier cette fois, soit sensibilisé.

« Les états d'immunité et de sensibilisation évoluent à la fois dans l'organisme, et c'est de leur mélange, où prédomine tantôt l'un, tantôt l'autre, que naissent les phases si diverses de l'évolution de la syphilis.

« Quand le niveau, si on peut ainsi parler, de la sensibilisation est supérieur à celui de l'immunité, les accidents se produisent, et ils sont d'autant plus graves que la différence des niveaux est plus grande. Au moment du chancre, il se produit une lésion relativement forte, parce que l'immunité est encore faible par rapport à la sensibilisation. Au moment de la période secondaire, l'immunité est plus forte que la sensibilisation pendant les phases latentes, alors que pendant l'explosion des accidents, elle devient inférieure, mais dans une faible proportion. En effet, les accidents secondaires sont superficiels et, s'ils sont généralisés, c'est qu'il y a un grand nombre de tréponèmes en circulation, un véritable état septicémique. Quand à la syphilis maligne précoce, caractérisée par la grande dissémination des lésions, et par leur caractère ulcéreux, profond, elle traduirait, dès la période secondaire, un fléchissement important de l'immunité par rapport à la sensibilisation.

« La période tertiaire est caractérisée par un fléchissement progressif de l'immunité et de la sensibilisation, celui-ci restant cependant à un niveau notablement plus élevé ; d'où production d'accidents graves, profonds même avec un très petit nombre de germes. On pourrait

presque dire qu'une gomme syphilitique est un phénomène d'Arthus, cliniquement réalisé.

« Enfin, immunité et sensibilisation finissent par disparaître, et une nouvelle infection peut se produire.

« On ne saurait parler, on le voit, d'immunité dans la syphilis. L'état si particulier de l'organisme, au cours de l'infection syphilitique, se rapproche au contraire, comme Bloch, de Zurich, a récemment essayé de le démontrer, de « l'état allergique » décrit par Von Pirquet, dans la tuberculose ».

Notre interprétation personnelle des faits observés dans la syphilis, au cours de la période primaire sera exposée, lorsque nous aurons étudié les résultats de la réaction de Bordet-Wassermann.

LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN DANS LA SYPHILIS A LA PÉRIODE PRIMAIRE

Nature de la réaction de Bordet-Wassermann

« N'étant pas déterminée, par l'union d'un anticorps sensibilisateur à un élément microbien antigénique, la fixation de l'alexine dans la séro-réaction luétique, ne saurait être considérée comme l'indice d'un effort d'immunisation. Elle semble résulter, au contraire, d'une altération imprimée par la maladie à la composition du plasma, et être en conséquence l'expression, non d'une défense, mais d'une lésion. Il faut avouer toutefois que les changements subis par les humeurs du fait de la culture du spirochète dansl'organisme, sont encore très peu définis : le mécanisme de la séro-réaction syphilitique est mal élucidé. On admet généralement que l'altération consiste en un trouble de l'état colloïdal des albuminoïdes du plasma » (J. Bordet).

Date d'apparition de la réaction de Bordet-Wassermann positive, calculée en prenant la date de début du chancre.

Jusqu'à la publication de notre premier travail, sur la réaction de Bordet-Wassermann, dans la syphilis primaire, la date de début du chancre a toujours été le seul point de repère utilisé pour calculer la date d'apparition de la séro-réaction positive. Tous les travaux sur ce sujet, antérieurs à 1913, ont été résumés par MM. Gaucher et Joltrain, dans une communication au congrès international de médecine de Londres de 1913, dont nous citerons les passages qui nous intéressent.

« La plupart des auteurs notent l'apparition de la réaction de Wassermann entre le 15e et le 21e jour après la constatation du chancre initial : Jadassohn, 15 à 25 ; Oltramare, 15 à 20 ; Audry, 25 ; Wassermann, Noguchi, 21 ; Troisfontaine, 25 à 35 ; Finger, 3e semaine. »

MM. Gaucher et Joltrain résument ainsi leurs résultats personnels :

« Dans 53 cas de syphilis primaire, nous avons eu 31 cas positifs, qui se répartissaient de la manière suivante :

« La première semaine 4 cas observés, 4 négatifs. La deuxième semaine, 8 cas observés, 7 négatifs. La troisième semaine, 28 cas observés, 26 positifs.

(Il s'agissait dans les 8 autres cas de chancres traités).

« En suivant les malades, en série et en renouvelant journellement l'examen, comme nous avons pu le faire dans cinq cas, nous avons vu que la réaction de Wassermann devient positive du 15e au 20e jour en moyenne.

Il nous a paru que les anticorps apparaissaient dans le sérum des malades d'une manière brutale, et, en effet, on n'observe pas de réactions faiblement positives, puis progressivement plus intenses, mais un sérum qui ne fixait pas le complément, un jour est susceptible de le dévier très énergiquement le lendemain.

« Nous avons pu suivre ainsi deux malades du 10e au 18e jour. Chez l'un la réaction est devenue positive le 14e jour, chez l'autre le 18e, alors qu'elle était négative chez le premier 24 heures avant, et chez l'autre l'avant veille. La roséole fut très discrète dans un cas et se produisit cinq jours après dans le second ».

A partir de 1913, les chiffres suivants ont été publiés :

Pour MM. Paris et Desmoulières (*Annales des maladies vénériennes*, septembre 1913), qui utilisent un antigène additionné de cholestérine, « le délai minimum (d'apparition de la réaction positive), peut être exceptionnellement huit jours, quelquefois douze ou quinze ; le plus souvent, la réaction de Wassermann n'est positive qu'au bout de vingt à vingt-quatre jours, mais il n'est pas rare qu'elle ne se manifeste qu'après trente et même quarante jours ».

M. Gougerot (*Paris-Médical*, février 1916), tout en admettant le délai classique de 15 à 30 jours, insiste sur les cas exceptionnels, dont il donne trois observations, où la séro-réaction peut ne devenir positive qu'après 75, 85, 100 jours (Wasseremann retardés).

D'après M. Bétancès (*Annales des maladies vénériennes* 1916, p. 624) « les anticorps syphilitiques peuvent apparaître dans le sang, d'un sujet porteur d'un chancre à

tréponème, dans les 15 premiers jours, plus fréquemment qu'on ne l'a signalé, et bien avant toute manifestation de la période secondaire ».

MM. Clément Simon et Gastinel, dans un important travail (*Annales de dermat. et de syphilis*, mars 1919), sur lequel nous aurons plus loin l'occasion de revenir, s'expriment de la façon suivante, au sujet de la date d'apparition de la réaction positive, calculée en prenant comme point de repère la date de début du chancre : « Nous pouvons, tout en faisant les plus grandes réserves, donner les chiffres suivants. *En moyenne* la réaction de Bordet-Wassermann, a été négative chez les malades dont les chancres étaient âgés de moins de quatorze jours : elle a été *en moyenne* positive chez les malades, dont le chancre avait plus de 25 jours. Entre ces deux dates paraît exister une phase critique, pendant laquelle les signes de la réaction sont variables. Il faut immédiatement ajouter un correctif ; nous avons vu des cas où la réaction de Bordet-Wassermann a été positive aux 7^{e}, 8^{e}, ou 9^{e} jour et, d'autre part, deux cas où elle se montrait encore négative pour l'un au 41^{e} et pour l'autre au 47^{e} jour (pour devenir positive la semaine suivante, c'est-à-dire, respectivement, au 48^{e} et 54^{e} jour). Ces deux derniers faits rappellent ceux qu'a signalés Gougerot sous le nom de Wassermann retardés ».

Enfin, tout récemment dans une « Enquête sur la réaction de Bordet-Wassermann » (*Annales des maladies vénériennes*, 1921), nous avons demandé à un certain nombre de syphiligraphes de nous donner leur opinion sur « les dates extrêmes de l'apparition de la réaction positi-

ve chez les sujets atteints de chancre syphilitique contrôlé par l'ultramicroscope ou par l'évolution ultérieure ».

Voici les réponses que nous avons obtenues :

M. Bodin. — D'une manière générale, j'ai vu la réaction devenir positive entre le 15e et le 25e jour. Elle m'a paru plus rapide en employant le sérum non chauffé. Dans ce cas elle devient presque toujours positive du 15e au 20e jour.

B. Bory. — J'ai observé un cas, où au troisième jour du chancre, la réaction était déjà positive, bien que légèrement atténuée.

M. Dujardin. — Nous n'avons pas de données suffisamment précises pour être d'un intérêt notable, quant aux dates extrêmes de l'apparition de la réaction positive chez les sujets atteints de chancre syphilitique. Cependant nous devons dire qu'il nous a été donné de constater *une seule* fois l'apparition d'accidents secondaires cutanés, chez un porteur de chancre, alors que la R. B.-V., dûment contrôlée, était encore négative. Elle devint positive dix jours après. Il s'agissait bien entendu d'un malade non traité.

M. Goubeau. — La réaction de Wassermann n'apparaît que lorsque l'infection s'est généralisée, c'est-à-diire aux approches des accidents secondaires ; ordinairement 3 à 4 semaines après le début du chancre. Le siège du chancre a son importance ; la réaction de Wassermann peut apparaître 15 à 18 jours après un chancre de la lèvre ou de la

face, parce que la richesse en vaisseaux lymphatiques et sanguins de la région permet une généralisation rapide.

M. Gougerot. — Du 15e au 100e et 120e jour, j'ai publié des cas de réaction de Bordet-Wassermann spontanément tardif, c'est-à-dire chez des malades non traités (*Paris Médical*, 2 février 1916, n° 7, p. 182, et les *Annales des maladies vénériennes*, avril 1916, p. 235), qu'il faut distinguer des réactions de Bordet-Wassermann tardives, retardées par le traitement (*Paris Médical*, 13 décembre 1913, n° 2, p. 48).

M. Lagage (de Mons). — J'ai eu l'occasion de constater un Bordet-Wassermann nettement positif, chez un individu porteur d'un chancre datant, *d'après lui*, de trois jours. D'un autre côté, un chancre datant de six semaines, au dire du malade, m'a donné un Bordet-Wassermann négatif (réserves faites).

M. Laurent (de St-Etienne). — A la période du chancre, la séro-réaction de Wassermann est, en général, négative pendant les dix premiers jours. Cette opinion est le résultat de nombreux examens, et nous avons pu la vérifier tout dernièrement, à l'occasion d'une véritable épidémie de syphilis, due à l'imprudence d'une sage-femme qui donna une nourrice à un enfant couvert de plaques muqueuses. Plus tard, le chancre s'accompagne, en général, de modifications du sérum. La séro-réaction est assez souvent positive, au premier examen fait au quinzième jour, mais souvent elle ne le devient qu'après une injection de novarsenobenzol.

M. Leredde. — Je crois qu'il faut s'en tenir à la donnée classique : apparition de la R. de Hecht vers le 20e jour, de la réaction de Wassermann peu après. Cette donnée n'est peut-être pas exacte, mais doit être acceptée en attendant un travail précis, portant sur 50 ou 100 malades, chez lesquels la date exacte de l'apparition du chancre et celle du contact contagieux, auront pu être fixées.

M. Lévy-Franckel. — Chez un malade atteint d'adénite bilatérale, succédant à une ulcération balano-préputiale cicatrisée, ayant eu des relations avec une jeune femme syphilitique en accidents, la réaction de Wassermann était négative 60 jours après l'apparition de l'ulcération. Malheureusement ce malade a été perdu de vue.

MM. Nicolas, Massia et Gaté (de Lyon). — Dans le chancre, nous ne pouvons donner de date d'apparition de la réaction positive ; celle-ci, par la méthode employée *étant généralement négative dans l'accident primitif*, quelle que soit sa durée, et dans la proportion de 80 pour 100. Par exemple nous avons les résultats suivants, entre autres :

Positifs : deux cas à 15 et à 30 jours.

Négatifs : plusieurs cas à 10, 8, 15, 25 jours et même deux cas à 30 jours, et un à 35 jours. Nous pouvons donc simplement déclarer que dans l'accident primitif la réaction est irrégulière, et n'a qu'une signification très restreinte.

MM. Nicolau et Bancin (de Bucarest). — Les dates extrêmes que nous avons observées dans l'apparition de la réaction de B.-W., dans la syphilis primaire, ont été,

dans un cas, le 7e jour de l'apparition du syphilome, dans un autre le 34e jour.

MM. Oltramare et Du Bois (de Genève). — Il est si difficile de contrôler l'âge exact du chancre chez les malades qui se présentent à la consultation de l'hôpital que nous donnons sous toute réserve le chiffre concernant l'apparition précoce de la positivité de la séro-réaction, soit le 4e jour pour 5 cas sur un relevé de 588 cas. Comme époque tardive d'apparition, après le 25e jour, nous trouvons sur 254 chancres à séro-réaction négative : 25e jour, 3 ; 26e, 1 ; 27e, 1 ; 28e, 1 ; 30e, 2 ; 31e, 1 ; 32e, 2 ; 37e, 2 ; 38e, 1.

M. Marcel Pinard. — Du 12e au 15e jour (méthode de Hecht).

M. Sabouraud. — L'apparition de la réaction positive chez un sujet porteur de chancre est de date variable et individuelle. Il semble qu'avec des antigènes sensibles, — surtout l'antigène de Desmoulières, — la positivité commence d'apparaître 8 jours après le chancre.

En somme, tous les syphiligraphes s'accordent à reconnaître que la date d'apparition de la réaction de Bordet-Wassermann positive, calculée en prenant comme point de repère le début du chancre est essentiellement variable. La réaction positive peut se montrer le 7e ou le 8e jour ; elle peut n'apparaître que le 30e, le 40e jour, et même, dans certains cas exceptionnels, plus tardivement encore.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces faits ?

On admet que la réaction positive indique l'infection générale de l'organisme.

La réaction de Bordet-Wassermann prouverait donc que l'infection générale s'établit dans des délais extrêmement variables.

Cette conclusion doit-elle être acceptée ? Est-elle en conformité avec les données de la pathologie générale de la syphilis que nous venons de passer en revue ?

Il faut bien reconnaître que les résultats de la réaction sont, le plus souvent, considérés *en eux-mêmes*, et ne sont pas confrontés avec les résultats de l'expérimentation.

Un rapprochement cependant a été établi et qui a permis des constatations du plus haut intérêt :

Certains auteurs dont M. Queyrat, M. Marcel Pinard, MM. Gaucher, Joltrain et Fouquet ont publié des faits qui montrent que « la réaction de Wassermann suit une marche parallèle à la possibilité des réinoculations » (M. Pinard).

En particulier, M. Queyrat estime (Congrès de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1923) que les réinoculations pratiquées pendant l'existence du chancre ne donnent aucun résultat dès que la réaction est devenue positive.

MM. Gaucher, Joltrain et Fouquet ont fait la même constatation : « Nous avons rapporté avec M. Fouquet une observation de chancres successifs intéressante à ce point de vue particulier. Le séro-diagnostic est resté négatif jusqu'au 20e jour. Dès qu'on a pu réussir des inoculations, on s'est aperçu qu'elles étaient seules possi-

bles pendant cette première période où la réaction est négative ».

Ainsi, les troubles humoraux décelés par les résultats des réinoculations sont bien dus à l'infection qui progresse.

En outre, les déductions suivantes s'imposent :

La date à partir de laquelle les réinoculations ne donnent plus aucun résultat coïncide avec la date d'apparition de la réaction positive.

Les deux dates ont été calculées en prenant comme point de repère la date de début du chancre.

Or, la date d'apparition de la réaction positive est très variable.

Donc la date à partir de laquelle les réinoculations ne donnent plus aucun résultat est très variable.

En définitive, l'étude comparée des résultats de la réaction et des résultats des réinoculations démontrerait que l'infection s'établit dans des délais extrêmement variables.

Ces conclusions ne sauraient, à notre avis, être acceptées que si l'on admet comme intangible la théorie des deux incubations successives ; or, comme nous l'avons vu précédemment, dans l'étude des données de la pathologie générale, rien ne prouve que la date d'apparition du chancre est une étape fixe dans l'évolution de l'infection syphilitique.

Nous nous sommes demandé si un point de repère autre que la date de début du chancre pouvait être utilisé. Nous avons calculé la date d'apparition de la réaction positive en comptant à partir de la contamination. Voici les résultats de ces recherches :

La date de l'apparition de la réaction de Bordet-Wasserman positive, calculée en prenant la date de contamination comme point de repère

Nous avons été les premiers à calculer la date d'apparition de la réaction positive en prenant comme point de repère la date de la contamination.

Nous reproduisons ici les parties essentielles de nos articles, écrits en collaboration avec MM. Lévy-Bing et Haag et parus dans les *Annales des Maladies Vénériennes*, en mars 1918 et en août 1918.

STATISTIQUE

Nous avons, pendant la guerre, au Centre de Vénéréologie d'armée de Vitry-le-François, pratiqué, en 14 mois, 3.150 séro-réactions de Bordet-Wassermann, dont 1.100 sur des malades atteints de chancres syphilitiques. Ces 1.100 réactions correspondent à 610 cas.

Sur ces 610 cas, 490 ont été éliminés, soit parce qu'il s'agissait de malades atteints déjà d'accidents secondaires, soit parce que nous ne possédions aucune indication sur la date de la contamination.

Notre travail a donc porté sur 120 cas, se décomposant ainsi :

60 malades atteints de chancres syphilitiques n'ayant encore reçu aucun traitement spécifique.

53 malades atteints de chancres syphilitiques ayant déjà commencé à suivre le traitement mixte arsenical et mercuriel.

7 malades atteints de chancres syphilitiques, appartenant primitivement à la première catégorie et passés ensuite dans la seconde, à la suite du traitement institué.

Le nombre total des séro-réactions faites sur l'ensem-

ble de ces 120 malades a été de 179, se répartissant de la façon suivante :

87 séro-réactions pratiquées sur des malades non traités.

92 séro-réactions pratiquées sur des malades traités.

Nous ne considérerons dans ce travail que les cas de chancres non traités.

PROCÉDÉ DE SÉRO-RÉACTION ADOPTÉ

La méthode que nous avons employée est la séro-réaction de Bordet-Wassermann type avec sérum chauffé et titrage préalable minutieux du système hémolytique.

Nos réactions ont toujours été effectuées dans des conditions identiques, les prises de sang ont toujours été pratiquées la veille du jour de la réaction, et plus précisément le matin, entre 9 et 11 heures : les tubes sont laissés à la température du laboratoire jusqu'au soir vers 17 heures. Les caillots sont alors décollés ; les sérums sont recueillis dans des tubes à hémolyses stérilisés au four Pasteur et sont mis à la glacière juqu'au lendemain matin, moment où ils sont inactivés, une demi-heure, à l'étuve au bain-marie à 56°. Aussitôt l'inactivation terminée, nous commençons le mélange de nos éléments.

Antigène. — Dans l'impossibilité, faute d'une installation suffisante, de fabriquer nous-même notre antigène, nous avons eu recours à un antigène qui nous a été fourni par M. Latapie, de l'Institut Pasteur.

Voici les détails concernant sa préparation et son titrage : « Le foie d'hérédo-syphilitique, riche en spirochètes, après avoir été finement broyé, est réparti, en cou-

che mince dans des boîtes de Pétri et desséché dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique. On le triture, et après l'avoir réduit ensuite à l'état de poudre, on le fait macérer dans de l'alcool absolu pendant 15 à 20 jours (20 grammes de poudre pour 100 cc. d'alcool) ; au bout de ce délai, on rajoute 25 cc. d'alcool.

« Pour le titrer, on procède ainsi : on répartit de la macération alcoolique en 15 tubes et on ajoute dans chaque tube une quantité variable d'eau physiologique, de façon à constituer des dilutions de 1 p. 15 à 1 p. 30. De chacune de ces dilutions, on prélève 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 cc. et l'on cherche quelles sont les doses qui ne sont ni empêchantes, ni favorisantes au point de vue hémolytique, qui fixent l'alexine en présence du sérum notoirement syphilitique aux doses de 0,05, 0,1, 0,2 cc. et qui ne fixent pas l'alexine, en présence du sérum normal, même aux doses doubles de celles que nous venons d'indiquer.

« Dès que l'on a arrêté son choix sur une dilution appropriée, on emploie l'antigène aux doses de 0,1 et 0,2 ».

Avant d'utiliser notre antigène, nous avons tenu à éprouver personnellement : 1° Son absence de pouvoir hémolytique ; 2° Son pouvoir complémentaire ; 3° Et, par de nombreuses expériences avec des sérums connus, son activité de déviation : nous avons déterminé à quelles doses il devait être employé pour donner le maximum de résultats positifs dans la syphilis et dans la syphilis seulement.

Ce titrage a été répété à plusieurs reprises, environ

tous les trois mois et d'une façon générale, il nous a amené à utiliser cet antigène à 1 pour 23 ou 1 pour 26.

DÉTERMINATION DES DATES DE CONTAMINATION ET D'APPARITION DU CHANCRE

Avant d'exposer, dans le détail, les résultats de cette étude, nous croyons utile de donner quelques explications préliminaires sur les difficultés qui se sont présentées dans la détermination de certaines dates et sur l'esprit dans lequel nous avons résolu ces difficultés.

Nous avions à considérer la date de contamination et la date d'apparition du chancre.

Celle-ci était presque toujours connue à un ou deux jours près.

Dans la pratique ordinaire, la détermination de la date de contamination est fréquemment difficile ; elle est cependant possible plus souvent qu'on ne pense si on la recherche avec soin. « Je répète, écrit M. Carle (de Lyon) que les coïts uniques, précédés et suivis de longues périodes de continence, sont la majorité. Aux armées, ils sont la règle. Je n'ai pas l'âme d'un mystique, ni d'un naïf, et ma crédulité est singulièrement limitée. Je crois cependant pouvoir affirmer que très rares sont ceux dont les prouesses génitales sont telles que le rapport coupable ne puisse être soupçonné. Mais, comme pour toutes choses, il faut le rechercher avec patience et intérêt ».

Quant à nous, dans notre Centre de Vénéréologie d'armée, il nous a maintes fois été possible d'obtenir de nos malades la date précise de leur contamination : il s'agissait en effet de militaires du front qui n'avaient pas de

coïts fréquents, et qui le plus souvent étaient contaminés en permission, parfois même à la suite d'un seul coït dont ils se souvenaient.

Si, dans un grand nombre de cas, nous avons pu déterminer cette date de contamination à un jour près, pour d'autres, nous avions à hésiter sur toute la durée de la permission ; dans ce cas, la date choisie a été généralement le milieu. D'autres fois, nous avons dû faire partir la contamination du dernier coït, mais sans savoir si des coïts antérieurs n'étaient pas à incriminer.

En présence de ces difficultés, nous avons franchement laissé de côté les cas par trop incertains. Mais, nous avons gardé ceux sur lesquels ne régnait qu'une imprécision de quelques jours (par exemple la moitié d'une permission) ou bien ceux pour lesquels le dernier coït était exactement repéré, sans qu'on puisse dire s'il y avait eu des coïts antérieurs rapprochés.

Certains de ces cas douteux nous ont paru, dans la suite, totalement discordants par rapport à l'ensemble de tous les autres et nous avons acquis la conviction intime que les dates en étaient erronées. Malgré tout, nous ne nous sommes pas cru autorisés à les éliminer. Nous estimons, en effet, qu'il est dangereux et peu scientifique de laisser de côté, dans la recherche d'une loi, les cas douteux qui semblent en flagrant désaccord avec la majorité des autres.

Nous avons donc gardé avec la même impartialité, parmi les observations douteuses, celles qui nous gênaient et celles qui nous paraissaient favorables.

L'interprétation des résultats a, de ce fait, perdu peut-

être un peu de sa netteté ; mais la probabilité de son exactitude n'a pu qu'y gagner.

Toutefois, nous avons, dans le tracé des courbes, attribué aux cas douteux une importance moindre qu'aux cas précis.

Nous ferons enfin observer que, si des erreurs de date se sont inévitablement glissées dans notre travail, ces erreurs n'ont, *a priori*, aucune tendance systématique et se compensent probablement à peu près, par le jeu des moyennes, dans l'interprétation finale.

RÉSULTATS

On dressa tout d'abord un tableau de toutes les réactions observées en indiquant, pour chacune d'elles, le résultat sous la forme de Ho, H1, H8, l'âge du chancre et l'ancienneté de la contamination.

Ce tableau fut successivement ordonné suivant la première, puis suivant la seconde de ces dates. Ce double mode de classement fut déjà suffisant pour mettre en lumière une différence très nette entre les deux points de vue qui consistent à compter à partir du chancre, comme on le fait habituellement, ou bien à partir de la contamination.

Pour faire ressortir cette différence avec plus de clarté, le procédé classique des graphiques semblait tout indiqué.

On convint de porter en ordonnée l'intensité de la séro-réaction et en abscisse d'abord l'âge du chancre, puis l'ancienneté de la contamination. On construisit de la sorte, autant de points que de réactions. En joignant ces points, à la manière habituelle, par des segments de droite, on obtint les graphiques des figures 2 et 3.

Examinons ces graphiques.

Le premier est très irrégulier et comporte de grands crochets sur presque toute son étendue. Il montre que la réaction de Wassermann peut donner n'importe quelle date, à partir de l'apparition du chancre jusqu'à concurrence d'environ 25 jours, époque à partir de laquelle le résultat tend à demeurer uniformément Ho.

Le second graphique, au contraire, est beaucoup plus net, surtout si l'on fait abstraction du premier crochet, imposé par les deux points (31, H1), et (32, Ho), qui sont précisément des points douteux.

On voit tout de suite apparaître trois régions.

Celle de gauche, jusqu'au 37e jour, ne comprend que des points H8, H7, ou H6, abstraction faite des deux points douteux précédemment signalés.

Celle de droite, au delà du 45e jour, ne comprend que des points H3, H2, H1 ou Ho.

Enfin, la région intermédiaire du 37e au 45e jour, comprend toutes espèces de points.

Ceci prouve que la période critique, pour la séro-réaction de Wassermann, *telle que nous l'avons pratiquée*, est comprise entre le 37e et le 45e jours, *comptés à partir de la contamination*. Avant le 37e jour, la réaction est négative. Après le 45e jour, elle est franchement positive. Entre ces deux dates, elle peut donner un résultat quelconque, entre H8 et Ho.

Cette période critique est, comme on le voit, réduite à 8 jours. La réaction de Wassermann apparaît, de ce fait, comme un procédé très précis de diagnostic de la syphi-

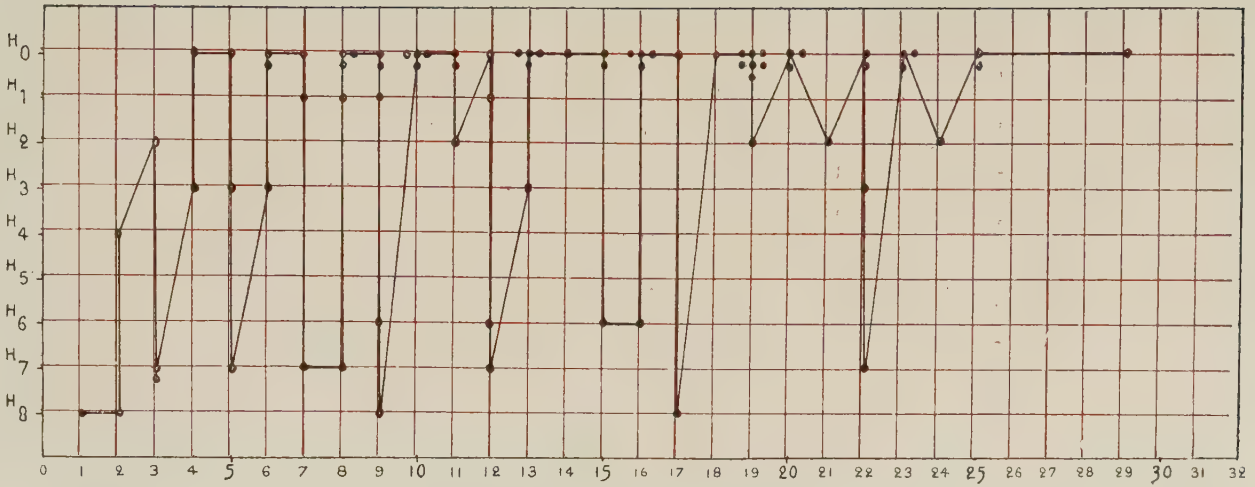
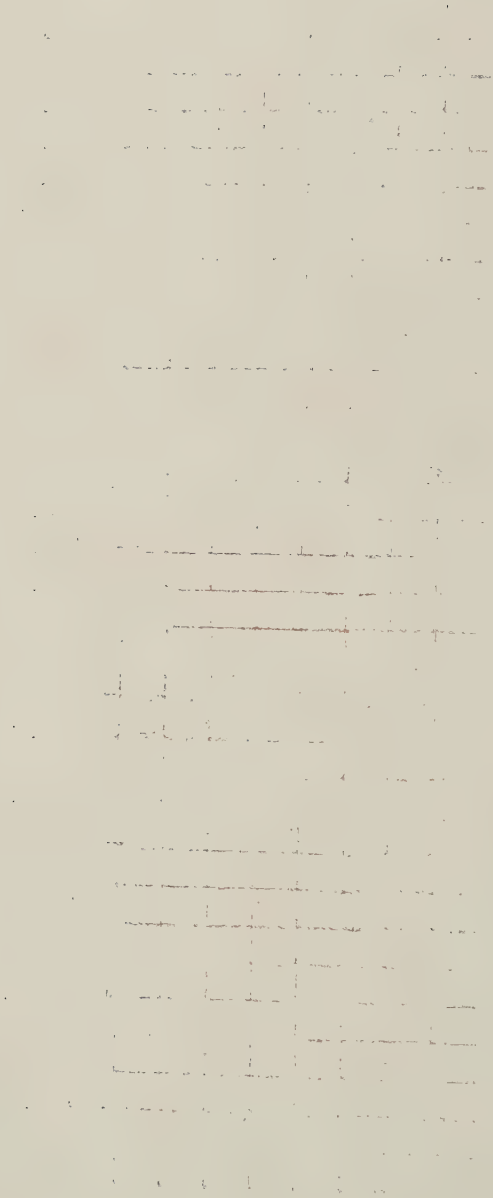

H0
H1
H2
H3
H4
H5
H6
H7
H8
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

FIGURE 2



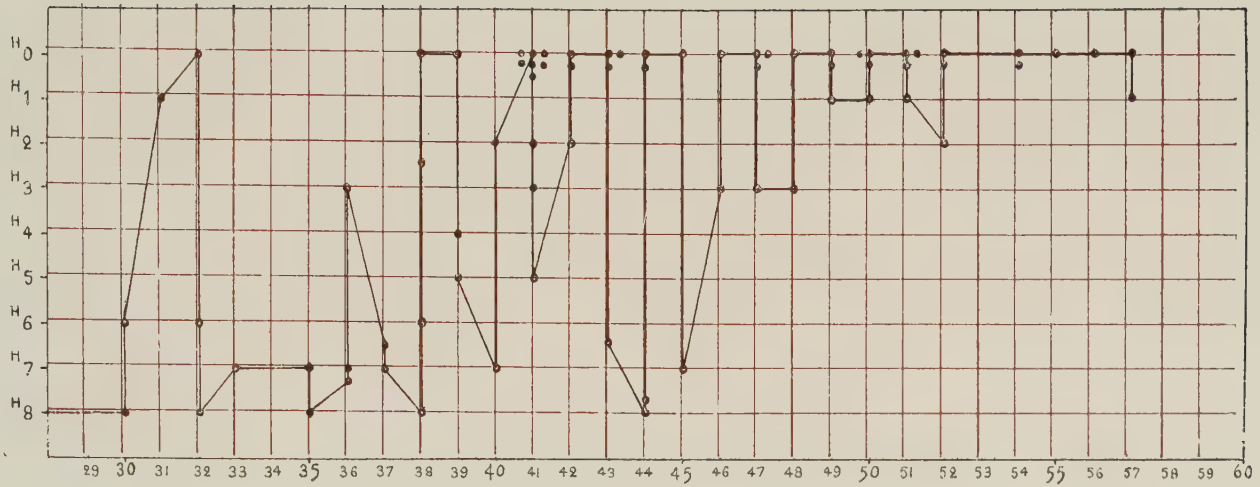

H 0
H 1
H 2
H 3
H 4
H 5
H 6
H 7
H 8
29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

FIGURE 3

lis, en ce sens que son évolution est très étroitement liée à la date de contamination.

Si ce fait est, jusqu'à présent, demeuré inaperçu, cela tient uniquement à l'habitude qu'ont les syphiligraphes de compter à partir de l'apparition du chancre.

Avec cette manière d'opérer, le graphique 2 nous a montré qu'on n'obtenait rien de précis.

Les graphiques 2 et 3 ont été tracés suivant le procédé habituellement employé en médecine, c'est-à-dire en joignant les points consécutifs par des segments de droite.

Or, il est facile de voir que ce procédé n'a, dans le cas actuel, aucune espèce de signification.

On s'en rend déjà compte, en effectuant la jonction des points, par ce fait que celle-ci n'est pas entièrement déterminée, et peut donner lieu à plusieurs solutions également arbitraires.

Au surplus, que représente un segment quelconque du graphique, par exemple, dans la figure 3, celui qui joint les points (3o, H6) et 31,H1) ? Il est impossible de lui donner aucune interprétation sensée.

Toute ligne tracée dans le plan ne peut que schématiser l'évolution de la séro-réaction, en fonction du temps écoulé depuis la contamination. Or, cette évolution diffère d'un malade à un autre. Il est donc absurde de joindre deux points correspondant à des malades différents, comme c'est, en général, le cas pour les segments du graphique 3.

Mais, il y a plus. La ligne brisée qu'on obtiendrait en ne joignant par des segments de droite que des points

relatifs à un même individu, ne représenterait aucun phénomène réel.

Imaginons, en effet, une technique idéale permettant de rendre infiniment précise la réaction de Wassermann, de telle sorte qu'au lieu de l'échelle à 9 degrés, Ho, H1, H8, nous disposions d'une échelle infiniment plus précise, par exemple à un million de degrés. Supposons, d'autre part, qu'à l'aide de cette technique, nous puissions suivre la réaction d'un malade d'une manière continue, par exemple toute les secondes, et cela depuis l'instant précis de sa contamination. Nous obtiendrions de la sorte sur notre graphique, un très grand nombre de points, qui étant donnée l'échelle du dessin, constitueraient pratiquement une véritable ligne continue.

Or, il serait tout à fait miraculeux que cette ligne fut constituée uniquement par des segments de droite. Cela voudrait dire, par exemple, dans le cas particulier du malade dont les points sont, sur les figures 4 et 5, entourés d'un petit cercle, que la positivité de la séro-réaction varie proportionnellement au temps entre le 45e et le 46e jour, demeure rigoureusement constante du 46e au 48e, varie de nouveau proportionnellement au temps du 48e au 49e jour et ainsi de suite. Une telle hypothèse est évidemment absurde.

Comment tracer, dès lors, la véritable courbe représentative du phénomène, alors que nous n'en connaissons que quelques points, chacun d'eux étant, au surplus, plus ou moins erroné, à cause de l'imperfection de toutes les techniques actuelles et de l'imprécision inévitable

apportée dans la mesure du temps écoulé depuis la contamination ?

Aucun procédé n'existe qui nous permette d'effectuer ce tracé avec certitude. On ne peut tracer la courbe qui paraît la plus probable. Et pour cela, il est d'usage d'admettre que cette courbe présente une allure régulière et de la faire passer au milieu des points expérimentaux et le plus près possible de chacun d'eux.

La courbe empirique ainsi obtenue n'est certainement pas la courbe exacte ; mais elle a des chances de s'en approcher, en moyenne, beaucoup plus que toute courbe au tracé plus ou moins géométrique, qui passerait rigoureusement par tous les points expérimentaux.

Revenons à nos graphiques 2 et 3, et voyons si nous pouvons en déduire des courbes, conformément aux principes ci-dessus exposés.

Le graphique 2 contient des points disséminés à peu près dans tout le plan. Il n'indique l'allure d'aucune courbe. On n'en peut rien tirer.

Le graphique 3, par contre, nous autorise à tracer une *courbe moyenne*, que montre la figure 3.

Nous avons, certes, des points qui en sont encore bien éloignés. Tous n'ont même pas pu rentrer dans les limites du dessin. Il existe, par exemple, les points (14, Ho), (17, H1), (20-Ho), 23, Ho). Mais tous ces points, de même que les points (31, H1) et (32, Ho), qui figurent dans le graphique, sont douteux, et n'ont été conservés que par excès de scrupule, comme il a été expliqué plus haut. Ainsi, la compensation comme on dit, n'est pas très bonne. Mais ceci ne doit pas nous surprendre.

Il ne faut pas oublier, en effet, que nos points se rapportent à un grand nombre d'individus différents. Autrement dit, ce sont des points appartenant tous à des courbes distinctes, puisqu'on ne saurait admettre que l'évolution du Wassermann, à partir de la contamination, fût rigoureusement la même pour tous les organismes. Dès lors, il n'est pas étonnant que nos points ne puissent se placer régulièrement sur une seule courbe. Ce qui est, au contraire, remarquable, c'est qu'il s'y placent à peu près, et cela nous prouve que les courbes d'évolution des différents malades, bien qu'en réalité distinctes, sont néanmoins assez voisines les unes des autres. Si l'on pouvait les tracer toutes, elles formeraient un faisceau relativement restreint, dont le milieu serait sensiblement la *courbe moyenne* de la figure 4.

Quelques-unes de ces courbes individuelles peuvent d'ailleurs être assez éloignées de la courbe moyenne. Telle est, par exemple, celle qui correspond aux points entourés d'un petit cercle et qui est approximativement tracée dans la figure 5 ; elle est éloignée d'environ 7 jours de la courbe moyenne, mais ne peut être néanmoins suspectée, car elle correspond à l'un des cas les plus précis, au point de vue de la date de contamination. De telles courbes doivent être considérées comme rares. La majorité se trouvent probablement entassées dans le voisinage de la courbe moyenne.

Elles n'ont d'ailleurs pas toutes rigoureusement la même forme, et peuvent avoir, dans leur partie ascendante, une inclinaison plus ou moins prononcée, comme le montre la figure 5, qui représente trois courbes individuelles

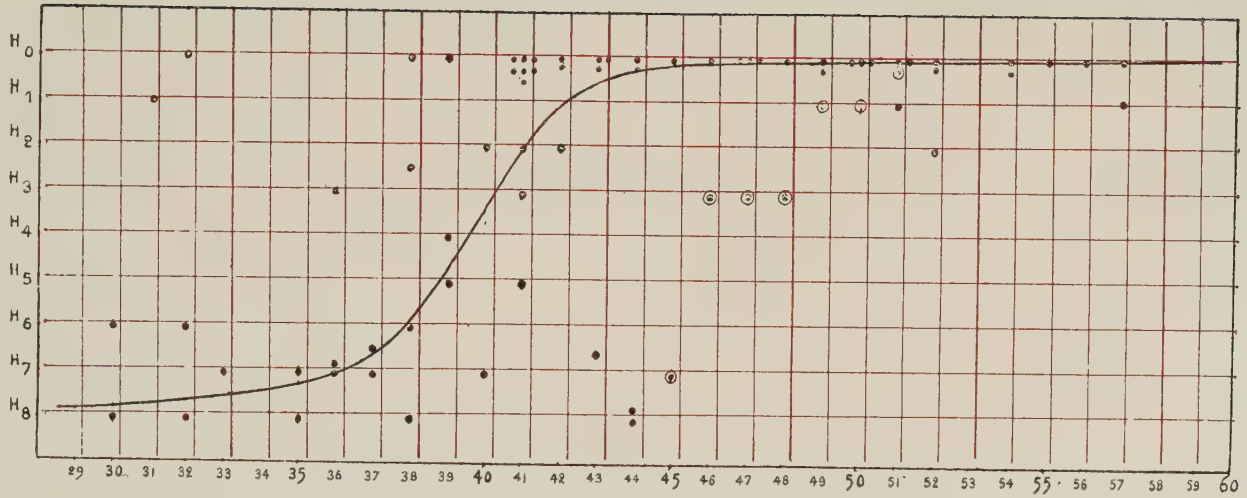

H 0
H 1
H 2
H 3
H 4
H 5
H 6
H 7
H 8
29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

FIGURE 4

différentes. La première de ces courbes fait son ascension complète en 3 ou 4 jours, tandis que les deux autres ne la font qu'en 7 ou 8 jours.

Mais à ce point de vue aussi, la courbe de la figure 4 a probablement l'inclinaison moyenne de l'ensemble de toutes les courbes individuelles.

Les conclusions pratiques qui découlent de tous ces faits sont les suivantes :

Chez la plupart des 60 malades observés, *l'évolution complète de la séro-réaction de Wassermann s'est faite progressivement entre le 36e et le 43e jours, comptés à partir de la contamination*, ou entre des limites très voisines de celles-là. Dans certains cas plus ou moins rares, la période d'évolution peut être tout entière décalée de quelques jours, dans un sens ou dans l'autre (nous avons un exemple, où le décalage atteint 7 à 8 jours). Elle peut être aussi plus étalée ou, au contraire, plus restreinte. L'évolution moyenne, pour les cas considérés, est l'évolution représentée par la courbe de la figure 4.

Bien entendu, tout ceci ne s'applique qu'aux *malades non traités*.

Il n'est pas difficile de s'expliquer maintenant pourquoi le graphique 2 ne nous a rien donné. On sait que le temps qui s'écoule entre la contamination et l'apparition du chancre est très variable d'un sujet à l'autre. D'autre part, nous venons de démontrer que le temps compris entre la contamination et la période critique de la réaction de Wassermann est à peu près fixe. Il en résulte que le temps qui s'écoule entre l'apparition du chancre et la

période critique de la réaction de Wassermann est très variable.

En définitive, *si la réaction de Wassermann positive n'apparaît pas à une époque fixe, calculée en prenant la date de début du chancre comme point de repère, c'est une simple conséquence :*

1°) De ce que la réaction apparaît à une époque fixe, calculée en prenant la date de contamination comme point de repère.

2°) De ce que l'intervalle contamination-chancre est extrêmement variable d'un malade à l'autre.

DIFFÉRENCES DANS LES RÉSULTATS OBTENUS SUIVANT LES PROCÉDÉS ET LES ANTIGÈNES ADOPTÉS

Les résultats que nous venons d'exposer ont été obtenus avec une méthode et un antigène donnés.

Mais il est certain qu'avec d'autres méthodes plus ou moins sensibles que celles que nous avons utilisées, « la période critique » serait déplacée et se manifesterait ou plus tôt ou plus tard. Nous regrettons à ce sujet n'avoir pas utilisé la méthode de Hecht concurremment avec la méthode de Wassermann type.

De même, l'influence de l'antigène sur la date d'apparition de la réaction nous a paru très importante.

Nous avons, en effet, par la suite, eu l'occasion de rechercher à nouveau la date d'apparition de la réaction en employant un nouvel antigène. Cet antigène, comme le précédent, nous avait été fourni par M. Latapie. Le mode de préparation avait été exactement le même. Cepen-

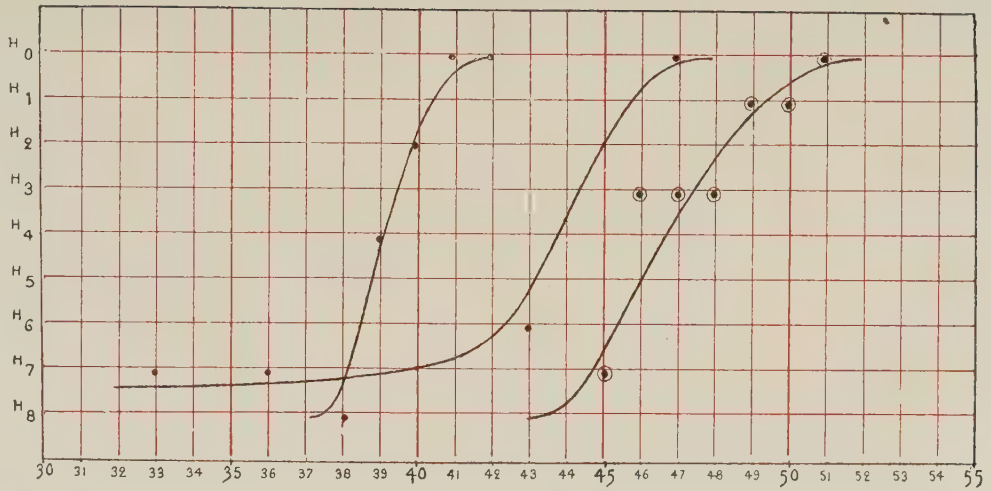

H 0
H 1
H 2
H 3
H 4
H 5
H 6
H 7
H 8
30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55

FIGURE 5

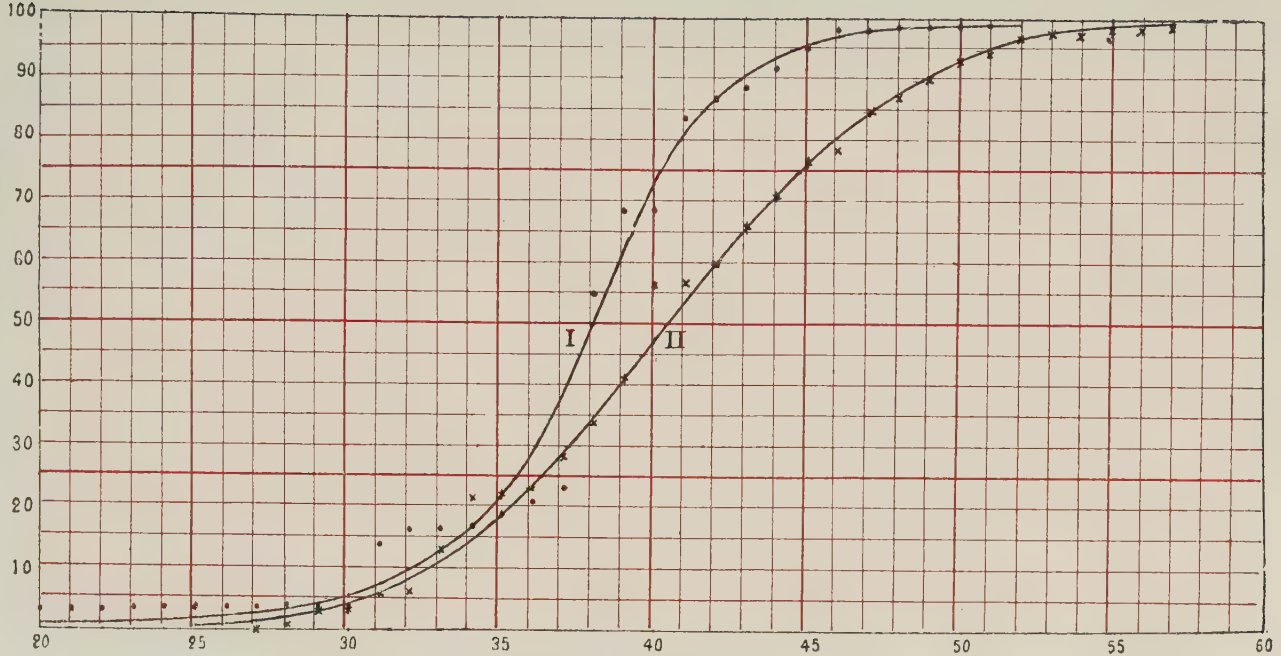


FIGURE 6

dant, comme nous l'avions pressenti, nous avons obtenu des résultats légèrement différents des premiers.

La « période critique », avec ce nouvel antigène a été *plus retardée et plus étalée*, allant jusqu'au 50e jour.

Mais quel que soit l'antigène employé, quelle que soit la méthode adoptée, le principe suivant lequel la date d'apparition de la réaction positive ne correspond pas à un âge fixe du chancre, mais correspond à une période fixe, calculée à partir de la contamination, ne parait pas devoir être modifié.

CONTRÔLE DE NOS RÉSULTATS PAR DES TRAVAUX ULTÉRIEURS

Nos résultats ont été contrôlés à deux reprises, par M. Carle (de Lyon) d'abord, et MM. Clément et Gastinel ensuite.

M. Carle (*Ann. des Mal. Vénér.*, novembre 1918), tire de son étude les conclusions suivantes :

« La période critique de Lévy-Bing et Gerbay (c'est-à-dire celle des résultats douteux), est plus étendue et plus tardive dans ma statistique que dans la leur. Les réactions franchement positives n'ont guère fait leur apparition, avant le 48e ou 49e jour après la contamination ; plus tard, elles sont devenues la règle. Voilà qui correspondrait assez bien aux chiffres donnés par la plupart des auteurs, qui ont trouvé la réaction positive 15 à 20 jours après le début du chancre. C'est là une notion intéressante.

« J'avais déjà transcris cette proposiion, lorsque j'ai lu le dernier article de Lévy-Bing et Gerbay, sur ce sujet (*Ann. des Mal. Vénér.*, août 1918). Avec un nouvel anti-

gène, de même préparation cependant, ils ont trouvé, eux aussi, une période critique moins resserrée et plus tardive, allant jusqu'au 50e jour : voilà qui rend nos résultats tout a fait identiques ».

MM. Clément Simon et Gastinel (*Ann. de Derm. et de Syph.*, mars 1919), ont fait les mêmes constatations : « Nous avons pris pour point de repère, non plus l'âge du chancre, mais la date de la contamination. Nous avons pu retrouver cette date, avec toute l'approximation relative en pareille matière, chez 80 de nos malades. Nous avons vu que la positivité s'établit franchement du 40e au 50e jour de la contamination. Ces chiffres sont à peu près analogues à ceux qu'ont obtenus Lévy-Bing et ses collaborateurs ».

Ainsi les auteurs qui ont eu l'occasion de contrôler nos résultats, ont confirmé l'exactitude des principes que nous avons énoncés :

1°) La date d'apparition de la réaction de Bordet-Wassermann positive est très variable, si elle est calculée en prenant comme point de repère la date de début du chancre.

2°) Cette date est un contraire relativement fixe, si elle est calculée en prenant comme point de repère da date de la contamination.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

A. *La réaction de Bordet-Wassermann est une réaction d'infection.*

La date d'apparition de la réaction positive ne correspond pas à un âge fixe du chancre.

Cette date, par contre, correspond à une période relativement fixe, calculée à partir de la contamination.

L'infection s'établit donc dans un délai relativement fixe, calculé à partir de la contamination.

B. *Les dates d'apparition du chancre et des accidents secondaires sont très variables, parce qu'elles sont conditionnées, de même que les caractères objectifs des lésions, par un état spécial des tissus, appelé « état allergique » ou « état de sensibilisation », qui est causé par le tréponème, mais dont l'évolution est très variable suivant les individus, et suivant les tissus de chaque individu.*

Le chancre, ainsi que les accidents secondaires, peuvent même ne pas se manifester.

En conséquence, plusieurs cas sont à considérer :

1°) *Le chancre fait son apparition dans les délais habituels :*

Ce sont les cas de chancre avec séro-réaction de Wassermann négative d'abord, puis rapidement positive.

2°) *Le chancre fait son apparition rapidement :*

Ce sont les cas de chancre avec réaction tardivement positive.

3°) *Le chancre évolue lentement :*

Ce sont les cas de chancre avec réaction immédiatement positive.

4°) *Le chancre n'apparaît pas :*

Ce sont les cas de syphilis sans chancre.

5°) EXCEPTIONNELLEMENT, *l'infection s'établit lentement :*

Ce sont les cas de Wassermann retardé, sur lesquels M. Gougerot a attiré l'attention.

Conclusions

I. — EXPOSÉ DES FAITS

1°) Peu après la contamination, et bien avant l'apparition du chancre, les tréponèmes pénètrent dans la circulation générale et vont se localiser dans certains organes.

2°) Les durées d'incubation du chancre et des accidents secondaires s'écartent souvent très sensiblement des « durées moyennes ». Elles sont, en réalité, très variables, quel que soit le point de repère utilisé : début du chancre ou date de la contamination.

Le chancre et les accidents secondaires peuvent même, en certains cas très exceptionnels, ne pas exister.

3°) La date d'apparition de la réaction de Bordet-Wassermann positive est très variable, si elle est calculée en prenant comme point de repère la date de début du chancre.

4°) Cette date est au cointraire relativement fixe, si elle est calculée en prenant comme point de repère la date de la contamination.

5°) Cette date enfin coïncide avec la date à partir de

laquelle les réinoculations ne donnent plus aucun résultat, ou ne donnent que des résultats insignifiants.

II. — INTERPRÉTATION DES FAITS

1°) La réaction de Bordet-Wassermann, qui suit une marche parallèle à la possibilité des réinoculations, est une réaction d'infection.

2°) Elle montre que l'infection s'établit dans un délai relativement fixe, calculé à partir de la contamination.

3°) Les dates d'apparition du chancre et des accidents secondaires sont très variables, parce qu'elles sont conditionnées, de même d'ailleurs que les caractères objectifs des lésions, par un état spécial des tissus, appelé « état allergique » ou « état de sensibilisation » qui est causé par le tréponème, mais dont l'évolution est très variable suivant les individus et suivant les tissus de chaque individu.

4°) En conséquence, le chancre influe sans doute sur la rapidité d'évolution de l'infection, mais il ne constitue pas une étape fixe au cours de la généralisation.

5°) L'essaimement des tréponèmes par la voie sanguine, qui commence peu après la contamination, doit être considéré comme jouant un rôle primordial, dans la production de l'infection.

Vu le Doyen, *Vu le Président,*
ROGER. E. JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Bibliographie

Audry et Chatelier. — Syphilis cryptocarcinique à début ganglionnaire, syphilis à bubon d'emblée. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, juillet 1921, n° 7, p. 305.

Balzer. — De la syphilis. — Traité Gilbert et Thoinot, tome VII, 1906.

Delhomme. — *Bulletin de la Soc. des Sciences Méd. de Lyon*, 1864.

Behrmann. — *Dermatolog. Centralblatt*, 1900, p. 172.

Bergh. — Ueber die Inkubationdauer der syphilis. — *Monatshefte für praktische Dermatologie*, 15 décembre 1893, p. 593.

Bétancès. — *Annales des Mal. Vénér.*, 1916, p. 624.

Bettmann. — Zur Frage der Syphilis d'emblée. — *Archiv. f. Dermatologie und Syphilis*, 1907.

Blaschko. — Ueber spirochaetenbefunde im syphilitischeerkrankten Gewbe. — *Medicinische Klinik*, 1906, n° 13, p. 335.

Bonnet. — Etude sur la prophylaxie de la syphilis. — Thèse de Lyon, 1904.

Bonnet et Courjon. — *Lyon Méd.*, 13 décembre 1908.

Bordet. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses.

Carle. — La valeur de la réaction de Bordet-Wassermann dans le diagnostic précoce de la syphilis. — *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 11, novembre 1918.

Cordier. — Note sur quelques cas de syphilis sans chancre initial. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 1894.

Cozanet. — De la syphilis d'emblée. — Thèse de Doctorat, Bordeaux, 1913.

Darier. — Précis de Dermatologie.

Ehrmann. — Ueber spirochaetenbefunde in syphilitischen Gewebe. — *Wiener Medicinische Wochenschrift*, 1906, n° 39.

Finger et Landsteiner. — Sitzberichte der Kaiserl. Akad. der Wissensch. in Wien, 1905, vol. 114, fasc. III et 1906, vol. 115, fasc. III.

Fournier A. — *Archives générales de Médecine*, 1868.

— Traité de la syphilis, t. I.

— Recherches sur l'incubation de la syphilis, Paris, 1865.

— Leçons cliniques sur la syphilis étudiée plus particulièrement chez la femme, Paris, 1881, p. 10.

Gaucher. — Traité de la syphilis.

Gaucher et Giroux. — *Soc. de Dermat.*, 3 décembre 1908.

Gaucher et Lacapère. — Chancres successifs. — *Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 6 février 1902.

Gaucher et Mlian. — Echéance avancée de la roséole après le chancre des lèvres buccales. — *Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, mars 1903.

Gerbay. — Enquête sur la réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis. — *Ann. des Mal. Vénér.*, n°s 7, 8, 9 et 10, 1921.

Gibert. — Traité des maladies de la peau.

Golay et Weyl. — Essai sur la pathologie générale de la syphilis. — *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 2, février 1924.

Gougerot. — Réactions de Wassermann spontanément tardives. — *Paris Médical*, 2 février 1916, n° 7, p. 182 et *Ann. des Mal. Vénér.*, avril 1916, p. 235.

— Syphilis sans chancre. — *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 1, janvier 1922.

— La syphilis expérimentale. — *Monographies cliniques*, n° 71.

Havas. — In Welchem stadium der syphilis soll der allgemeine Behandlung begonnen Werden ? — *Monatshefte für praktische Dermatologie*, t. 19, p. 59.

Heuss. — Einige Grundlagen aus der syphilis-thérapie. — *Correspondenz Blatt. f. Schweizger Aerzte*, 1901.

Hoffmann (F.). — IX[e] Congrès des Dermat. allemands, tenu à Berne, septembre 1916.

Hoffmann (E.). — Verein f. innere Mediz, de Berlin, séance du 3 octobre 1906. Cité dans *Deut. Mediz Woch.*, 1906, n° 13, 1907, n[os] 2 et 9, 1908, n° 30.

— *Dermatol. Zeitsch.*, 1906, vol. 13, fasc. VIII.

— *Berlin Klin. Woch*, 1907, n° 12. — *Comm. faite à la Soc. Méd. de Berlin*, 13 mars 1907.

Hudelo. — *Ann. de Derm. et Syph.*, 1890.

Iakowlew. — La syphilis cryptogénétique. — *Journal russe des maladies cutanées et vénériennes*, 1905. — Analyse in *Dermatologische Zeitschrift*, 1905.

Jadassohn. — Syphilitogische Beiträge. — *Arch. f. Dermatologie und syphilis*, 1907.

Jullien. — Courte note sur deux cas de syphilis d'emblée sans accident initial. — *Beiträge f. Dermatologie u. Syphilis Festschrift Gewidmet. H. T. Neumann*, Leipzig, 1900, p. 368.

Landouzy. — Congrès de syph. et de dermat. de Paris, 1889.

Landsteiner, Müller et Potzel. — *Wien. Klin. Woch*, 1907, n[os] 46 et 50.

Le Fort (L.). — Recherches sur quelques points de l'histoire clinique des maladies vénériennes. — *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 11 juin 1869, p. 372.

Levaditi. — *Presse Méd.*, 1900, n° 95 et 1901, n° 70 ; 31 mai 1905, n° 43 ; 1907, n° 90, p. 722.

— *Revue génér. Ann. de Dermat. et Syph.*, mars et avril 1909.

— C. R. de la Soc. de Biologie, 1905, vol. 58, p. 845, et vol. 49, p. 326.

Levaditi, Laroche et Yamanouchi. — *Soc. de Biologie*, 1907, vol. 63, p. 746 ; 1908, vol. 64, p. 349 et 27.

Levaditi et Marie. — C. R. de la Soc. de Biologie, 1906, vol. 62, n° 16, p. 872.

Levaditi et Roché. — *La Syphilis*, 1909.

— C. R. de la Soc. de Biologie, 1907, vol. 62, p. 619 et 815.

Levaditi et Mananélian. — Histologie pathologique des accidents syphilitiques. — C. R. des Séances de la Soc. de Biologie, 1905.

Lévy-Bing. — Le microorganisme de la syphilis, Octave Doin, éditeur, Paris, 1907.

Lévy-Bing et Laffont. — Syphilis Expérimentale, O. Doin, éditeur.

Lévy-Bing, Gerbay et Haag. — La séro-réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis primaire. — *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 3, mars 1918, p. 140.

— De l'influence de l'antigène sur la date d'apparition de la réaction de Wassermann dans la syphilis primaire. — *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 8, août 1918.

Lévy-Bing et Gerbay. — 1500 cas de chancres syphilitiques. Recherches sur la durée d'incubation de la syphilis. — *Ann. des Mal. Vénér.*, 1919, p. 323.

Lindwurm. — *Würtzburger mediz. Zeitschr.*, 1862, vol. 3.

— Maladies Vénériennes.

Marie et Levaditi. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1907, vol. 21, p. 138.

Marie, Levaditi et Yamanouchi. — C. R. de la Soc. de Biologie, 1908, vol. 67, p. 169.

Mauriac (Ch.). — Leçons sur les maladies vénériennes, Paris 1883, p. 292.

M' Cormac. — On the incubation period of true syphilis. — *Medical Press and Circular*, 13 juillet 1870, p. 19.

M' Donnell. — The period of incubation of syphilis. — *Medical Press and Circular*, 9 février 1870, p. 99.

Metchnikoff. — La syph. expérim. — *Arch. génér. de Méd.* 1905.

— De l'immunité.

Metchnikoff et Roux. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1904, vol. 18 ; 1905, vol. 19, 20 ; 2e et 3e mémoire.

— *Bulletin de l'Acad. de Méd.*, vol. 53, p. 468.

— *Bulletin Méd.*, 17 mai 1905, p. 38.

Muller. — Kryptogène syphilis. — *Dermatologische Zeitschrift*, 1899.

Neisser. — Die experimentelle syphilisforschung, Berlin, 1906.

— *Archiv. für Dermat. und syph.*, 1902, vol. 59, fasc. II, et 1898, vol. 44.

— *Deutsche Med. Woch*, 1904, nos 38, 39 ; 1906, nos 1 à 3.

— Xe Congress der Deutsch Dermatolog. Gesellsch., Francfort-sur-Mein, juin 1908.

Neisser et Baermann. — *Deutsche Med. Woch.*, 1905, n° 19.

Neisser et Baermann. — *Deutsche Med. Woch.*, 1905, n° 19. *Woch.*, 1906, nos 1 à 3.

— *Munch. Med. Woch.*, 1906, n° 28.

Neumann. — *Wien. Med. Presse*, 1884.

Neumann et Cehak. — *Wien. Med. Blätter*, 1890, nos 23, 24, 25.

Nicolas et Moutot. — *Ann. des mal. vénér.*, mars 1909.

Nicolau (S.). — Sur un cas d'infection syphilitique cryptogénétique. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 1916-1917, p. 188.

Nivet. — Longue incubation d'un chancre infectieux et retard dans l'apparition des accidents secondaires. — *Journal des maladies cutanées et syphilitiques*, t. I, p. 304.

Paris et Desmoulière. — L'antigène dans la réaction de Wassermann. — *Ann. des Mal. Vénér.*, sept. 1913.

Pellizari. — *Lo Sperimentale*, Florence, 1862, n° 4.

Peter. — *Berlin. Klin. Woch.*, 1893.

Pinard (M.). — L'immunité dans la syphilis. — Thèse Paris, 1910.

Polland. — Syphilis ohne Primäraffekt. — *Archiv. f Dermatologie*, 1913.

Pontoppidan. .. *Ann. de dermat. et syph.*, 1885, p. 195.

Post. — The leingth of the primary incubation stage of syphilis. — *Journal of cutaneous diseases*, 1906, p. 362.

Puche. — Cité d'après Rollet, Maladies Vénériennes.

Puech. — Deux cas de chancre induré à longue incubation. — *Journal des Maladies cutanées et syphil.*, 1889-1890, t. II, p. 88.

Queyrat. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1904, n° 28, Séance du 29 décembre 1905, Séance du 19 janvier 1906, n° 36.

— *Bull. de la Soc. de Dermat.*, février 1906, mars 1906.

— *Soc. Méd. de Paris*, 1904-1905.

Queyrat et Levaditi. — Soc. de Dermat. et syph., Séance du 30 mars 1906, p. 321.

Queyrat et Marcel Pinard. — Soc. de Dermat. et syph., Séance du 18 mars 1909.

Reiss. — Ueber die Haltbackeit der Begriffs « primäre syphilis », etc. — *Archiiv. f. Dermatologie u. syphilis*, 1901.

Ricord et Fournier. — Lettres sur le chancre, Paris 1856.

Ricordi. — *Giorn. ital delle mal. vénér.*, 1868, 2e partie.

Rollet. — *Traité des Mal. Vénér.*, Paris 1866.

— De la syphilis inoculée. — *Ann. de Dermat.*, 1873-74, p. 330.

Roux-Metchnikoff. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1903-1904.

Sabaréanu. — Chancres syphilitiques successifs. — Thèse Paris, 1905.

Schulze. — *Ziegler's Beitr. f. Pathol. Anat.*, 1906, vol. 39.

Sigmund. — Ueber die Incubation der syphilis. — *Wiener mediz. Woch.*, 1865, n° 77, 78, 79, 80.

Simon (A). — Syphilis. — Maloine 1921.

Simon (A.) et Gastinel. — Recherches sérologiques un cours de la période primaire de la syphilis. — *Ann. de Dermat. et syph.*, t. VIII n° 3, mars 1919.

Stassano. — Vues nouvelles sur la syphilis. — *La France Médicale*, 1897.

Thibierge et Ravaut. — *Ann. de Dermat. et syph.*, juillet 1905.

Uhlenhuth et Mulzer. — Zür experimentelle kaninchen and Affen. Syphilis. — *Berliner Klinische Woch.*, 1910, n^{os} 4 et 5, et 1907, n° 17.

Verchère. — Syphilis d'emblée. — *Congrès international de Médecine*, Rome 1894.

Waelsch. — Ueber syphilis d'emblée. — *Münchener Medicinische Woch.*, 1907, n° 17.

Wallace. — *Annales Cazenave*, vol. 4.

— *Maladies Vénériennes*, Paris, Masson, 1866.

Du même Auteur

1) Influence des traitements antisyphilitiques, en particulier du Néosalvarsan, sur la séro-réaction de Wassermann (en collab. avec MM. les Drs Lévy-Bing et Dogny. *Ann. des Mal. Vénér*, n° 6, juin 1914).

2) Epilepsie syphilitique (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1917, p. 265).

3) La syphilis et en particulier ses manifestations nerveuses chez les Arabes aux armées (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1917, p. 449).

4) Maladie de Raynaud chez un syphilitique atteint d'accidents secondaires (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1917, p. 547).

5) Méningite cérébro-spinale et méningite syphilitique chez une hérédo-syphilitique présentant des accidents secondaires (en collab. avec M. le Dr Chevron. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1917, p. 555).

6) Deux cas de chancres de la langue (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1917, p. 582).

7) Chancre syphilitique géant de l'abdomen (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1918, p. 35).

8) Deux types cliniques de chancre du doigt (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1918, p. 338).

9) Les injections intrarachidiennes de novarseinbenzol dans la syphilis nerveuse (en collab. avec MM. les Drs Lévy-Bing et Dagnan-Bouveret. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1918, p. 401).

10) Deux cas d'éléphantiasis syphilitique des organes génitaux (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1918, p. 600).

11) La séro-réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis primaire (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing et M. Haag. *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 3, mars 1918, p. 140).

12) De l'influence de l'antigène sur la date d'apparition de la réaction de Wassermann dans la syphilis primaire (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing et M. Haag. *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 8, août 1918).

13) Trois nouveaux cas de chancres syphilitiques du doigt et un cas de chancre de la paume de la main (en collab. avec MM. les Drs Lévy-Bing et Bonnet. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1919, p. 77).

14) Un cas de chancrelle du doigt (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1919, p. 271.

15) 1500 cas de chancres syphilitiques. Recherches sur la durée d'incubation de la syphilis (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1919, p. 323).

16) Un nouveau composé arsenical, le sulfarsénol (en collab. avec MM. les Drs Lévy-Bing et Lehnoff-Wyld. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1919, p. 521).

17) Un cas de papillome de la muqueuse buccale (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, 1919, p. 608).

18) Essai d'une thérapeutique arsenicale intra-masculaire (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Anna. des Mal. Vénér.*, n° 1, janvier 1920).

19) Enquête sur la prophylaxie et le traitement des syphilis nerveuses (*Ann. des Mal. Vénér.*, n° 5, 6, 7 mai, juin, juillet 1920).

20) Des conditions permettant l'abortion de la syphilis (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 8, août 1920).

21) Chancre syphilitique de la face interne du lobule de l'oreille (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing. *Ann. des Mal. Vénér.*, n° 2, février 1921).

22) L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans la syphilis récente (en collab. avec M. le Dr Galliot. *Paris Médical* 5 mars 1921).

23) Enquête sur la réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis (*Ann. des Mal. Vénér.*, nos 7, 8, 9 et 10 juillet, août, septembre, octobre 1921).

24) Manifestations hérédo-syphilitiques et chancre induré de la même région chez le même sujet (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing, *Bruxelles-Médical*, 15 décembre 1921).

25) Premiers essais de thérapeutique bismuthique (en collab. avec MM. les Drs Lévy-Bing et Philippeau (*Ann. des Mal. Vénér.*, 1922, p. 174).

26) Présentation d'une échelle sérologique (en collab. avec M. le Dr Lacapère. *Comm. à la Soc. de Dermat. et de Syphil.*, séance du 6 avril 1922).

27) Traitement abortif de la syphilis (en collab. avec M. le Dr Lévy-Bing, *La Médecine*, novembre 1922).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 11

INTRODUCTION 13

LES NOTIONS ACTUELLES SUR LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE LA SYPHILIS D'APRÈS LES RÉSULTATS DE L'OBSERVATION CLINIQUE ET DE L'EXPÉRIMENTATION 15

PREMIÈRE INCUBATION 16

Durée de l'incubation du chancre 16

Les syphilis sans chancre 28

La généralisation pendant la première incubation ... 38

Résumé des phénomènes observés pendant l'incubation du chancre 41

SECONDE INCUBATION 43

Durée de la seconde incubation 43

Le chancre syphilitique 45

La généralisation pendant la seconde incubation 49

Les résultats des auto-inoculations pendant l'existence du chancre et les chancres successifs contractés après l'apparition du premier chancre 59

Résumé des phénomènes observés pendant l'existence du chancre 62

Le problème de l'immunité dans la syphilis 64

LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN DANS LA SYPHILIS A LA PÉRIODE PRIMAIRE 68

NATURE DE LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMAN 68

La date d'apparition de la réaction de Bordet-Wassermann positive calculée en prenant la date du début du chancre comme point de repère 69

La date d'apparition de la Réaction de Bordet-Wassermann positive calculée en prenant la date de contamination comme point de repère 78

CONCLUSIONS 95

BIBLIOGRAPHIE 97